



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**UNİPOLAR VE BİPOLAR DEPRESYON HASTALARINDA
MONOAMİN OKSİDAZ-A ENZİM AKTİVİTESİ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. AHMET ŞAHİN

Tıpta Uzmanlık Tezi

DİYARBAKIR 2021

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**UNİPOLAR VE BİPOLAR DEPRESYON HASTALARINDA
MONOAMİN OKSİDAZ-A ENZİM AKTİVİTESİ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet ŞAHİN

Tez Danışmanı

Dr. Öğr.Üyesi Betül UYAR

DİYARBAKIR 2021

ÖNSÖZ

Bu çalışmada desteğini esirgemeyen ve değerli bilgileriyle yardımcı olan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Betül UYAR'a ve eğitimimde rolü olan bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarımın hasta yönlendirmedeki gösterdikleri hassasiyet ve destekleri benim için önemliydi. Kliniğimdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Desteklerini hiçbir zaman hiçbir şekilde esirgemeyen, en zor zamanlarımda yanımda olan biricik eşim ve oğlum, iyi ki varsınız.

Dr. Ahmet ŞAHİN

Diyarbakır 2021

ÖZET

Giriş

Bipolar depresyon (BD) ve unipolar depresyonu (UD) birbirinden ayırt etmek ruh sağlığı ve hastalıkları ile uğraşan her hekim için sürekli önemli bir konu olmuştur. Her iki depresyon türü için klinik olarak bazı ipuçları olsa da sadece bu klinik belirtilere bakarak iki depresyon türünü birbirinden kesin olarak ayırt etmek olanaksızdır. Çalışmamızdaki amacımız BD ve UD hastalarında periferik kanda MAO-A enzim aktivitesini karşılaştırmak ve bu yolla iki depresyon türünü birbirinden ayırma yönündeki çalışmalara katkı sunmaktır.

Materyal-Metod

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na 2021 Ocak-Haziran ayları arasında başvuran DSM- 5 ölçütlerine göre BD tanısı almış 40 hasta ve UD tanısı almış 50 hasta dahil edilmiştir. Hastalara; Sosyodemografik Veri Formu, Montgomery ve Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ), Klinik Global İzlem Ölçeği(KGI) uygulandı. Verilerin analizinde SPSS 24. 0 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

İki grup arasında yaş, cinsiyet, toplam eğitim süresi, medeni durum, kiminle yaşadığı, gelir durumu, çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Hasta grupları arasında yapılan klinik özelliklerde hastalık başlangıç yaşı, tedavi süresi, depresif atak sayısı, yatış sayısı, ailede duygudurum bozukluğu, intihar girişimi, tedavi, mevsimsel döngüde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş ($p<0.001$) ancak hastalık süresi, psikotik özelliğin olup olmaması ve sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hasta grupları arasında MADDÖ toplam puanının ortalaması, KGI toplam puanlarının ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grupları arasında MAO-A düzeyleri açısından istatistiksel anlamda anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Bipolar hastalarda atak sayısı, yatış sayısı, KGI puanları ile MAO-A düzeyleri arasından anlamlı ve çok güçlü ilişki saptanırken, UD hastalarında ise KGI puanları ve MAO-A düzeyi arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Sonuçlar

Çalışmamızda BD'li hastaların atak sayısı, yatış sayısı, KGI puanları ile MAO-A düzeyleri arasından anlamlı ve çok güçlü ilişki saptanırken, UD'li hastaların ise KGI puanları ve MAO-A düzeyleri arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda UD ve BD'li hastaların MAO-A enzim aktivitesini sosyodemografik veriler ışığında irdeleyen nadir çalışmalardan biri olması nedeniyle önem arz etmektedir.

Anahtar sözcükler: Bipolar depresyon, unipolar depresyon, Monoamin oksidaz
Bipolar bozukluk, Monoamin oksidaz A



ABSTRACT

Introduction

Differentiate bipolar depression (BD) and unipolar depression (UD) from each other has always been an important issue for every physician dealing with mental health and illness. Although there are some clinical clues for both types of depression, it is impossible to differentiate between the two types of depression based on clinical symptoms alone. Our aim in our study is to compare the MAO-A enzyme levels in the peripheral blood of BD and UD patients and to contribute to the studies to differentiate between the two types of depression in this way.

Materials-Methods

Our study included 40 patients diagnosed with BD according to DSM-5 criteria and 50 patients diagnosed with UD, who applied to the Dicle University Medical Faculty Hospital Psychiatry Department between January and June 2021. To the patients; Consent Form, Sociodemographic Data Form, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), The Clinical Global Impressions Scale (CGI) were applied. SPSS 24.0 statistical package program was used in the analysis of the data.

Results

There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, gender, total education period, marital status, living with, income status, and working status ($p>0.05$). A statistically significant difference was found between the groups in the clinical characteristics, age of disease onset, median duration of treatment, mean number of depressive episodes, number of hospitalizations, family mood disorders, suicide attempts, treatment, and seasonal cycle ($p<0.001$). However, it was not found statistically significant in terms of disease duration, presence of psychotic features and smoking ($p>0.05$). There was no significant difference between the mean of MADRS total score and the mean of CGI-S total score between patient groups ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between the patient groups in terms of MAO-A levels ($p>0.05$). While a significant and very strong relationship was found between the number of attacks, the number of hospitalizations, CGI scores and MAO-A levels in bipolar patients. A significant and

positive correlation was found between CGI scores and MAO-A level in UD patients.

Conclusion

In our study, a significant and very strong relationship was found between the number of attacks, the number of hospitalizations, CGI scores and MAO-A levels in patients with BD, while a significant and positive relationship was found between CGI scores and MAO-A levels in patients with UD, consistent with the literature. Our study is important because it is one of the rare studies examining the MAO-A enzyme activity of patients with UD and BD in the light of sociodemographic data.

Key words: Bipolar depression, unipolar depression, monoamine oxidase

Bipolar disorder, Monoamine oxidase A

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
TABLolar	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3 Etiyoloji	7
2.1.4.Tanım ve Sınıflandırma	8
2.1.5. Bipolar Bozukluk Spektrumu	10
2.1.6. Klinik Gidiş Ve Sonlanım.....	11
2.1.7. Tedavi	13
2.2. UNİPOLAR DEPRESYON	16
2.2.1. Tarihçe	16
2.2.2. Epidemiyoloji.....	16
2.2.3. Etiyoloji	17
2.2.4.Tanım ve Sınıflandırma	18
2.2.5. Klinik Gidiş ve Sonlanım	20
2.2.6. Tedavi	21
2.3. MONOAMİN OKSİDAZ.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ	29
3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ	29
3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARİÇ BIRAKILMA) ÖLÇÜTLERİ	30
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	30
3.4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	30
3.4.2. KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI).....	30
3.4.3. MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (MADDÖ).....	31
3.5. KAN ÜRÜNLERİ, DEĞİŞKENLERİN ÖLÇÜMÜ VE HESAPLANMASI	31
3.5.1. MONOAMİN OKSİDAZ DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ.....	31
3.6. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	31
4. BULGULAR	32
4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK BULGULARI	32
4.2. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUPLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRIRMASI	33
4.3. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUPLARININ ÖLÇEK PUAN ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI	34
4.4. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUPLARININ MAO-A DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	35

4.5. GRUPLARIN MAO-A DÜZEYLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KORELASYONU	38
5. TARTIŞMA.....	39
5.1. HASTA GRUPLARI ARASINDA SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN TARTIŞILMASI	39
5.2. HASTA GRUPLARI ARASINDA ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	41
5.3. HASTA GRUPLARI ARASINDA KAN MAO-A DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	42
6. KISITLILIKLAR	46
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
8-KAYNAKLAR.....	49



TABLO VE ŞEKİL

Tablo-1: DSM-5 Bipolar ve İlişkili Bozukluklar Sınıflaması

Tablo 2: DSM-5 Bipolar I Bozukluğu Tanı Kriterleri

Tablo 3: DSM-5 Bipolar II Bozukluğu Tanı Kriterleri

Tablo 4: Bipolar Bozukluk Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Tablo 5: Unipolar depresyon DSM-5 kriterleri

Tablo 6: Antidepresan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

Tablo 7: Unipolar ve bipolar depresyon hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Çalışmaya katılan hasta gruplarının klinik özellikleri

Tablo 9: Unipolar ve bipolar depresyon hastalarının MADDÖ ve KGİ skorlarının karşılaştırılması

Tablo 10: Unipolar ve bipolar depresyon hastalarının MAO-A düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Unipolar depresyon hastalarında MAO-A düzeylerinin karşılaştırması

Tablo 12: Bipolar depresyon hastalarında MAO-A düzeylerinin karşılaştırması

Tablo 13: Grupların MAO-A düzeyleri ve klinik özelliklerin korelasyonu

Şekil 1: Monoamin metabolizması

KISALTMALAR

DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı
MADDÖ	: Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği
KGI-S	: Klinik Global İzlem-Hastalığın Şiddeti
FDA	: Amerika Gıda Ve İlaç Cemiyeti (U. S.Food and Drug Administration)
BB	: Bipolar Bozukluk
BD	: Bipolar Depresyon
UD	: Unipolar Depresyon
MAO	: Monoamin Oksidaz
5-HT	: Serotonin
NA	: Noradrenalin
DA	: Dopamin
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
HHA	: Hipotalomik-hipofizer-adrenal eksen
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
DALY	: Yeti Yitimi ile Geçen Yaşam Yılı
NCS-R	: Ulusal Komorbidite Araştırmaları
EKT	: Elektro Konvulsif Tedavi
AD	: Antidepresan
TCA	: Trisiklik Antidepresan
SSRI	: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
Li	: Lityum
VA	: Valproik asit

BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi (Cognitive Behavioral Therapy)
KAT	: Kişilerarası Terapi (Interperseonal Therapy)
rTMS	:Tekrarlayıcı transkranial manyetik stimölasyon
BTA	: Başka Türlü Adlandırılamayan
Ort	: Ortalama
ss	: Standart sapma
r	: Korelasyon Katsayısı
p	: Tip-1 Hata Değer

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Duygudurum bozuklukları şeklinde adlandırılan bipolar bozukluk (BB) ve unipolar depresyon (UD) ortalama 2500 yıl boyunca insanlığın sıklıkla karşılaştığı ruhsal hastalıklardandır. Son yüzyılda ise halk sağlığı açısından büyük önem verilmeye başlanmıştır [1].

BB veya manik-depresif bozukluk, sık görülen, şiddetli ve yineleyici ataklar ile seyreden kronik ruhsal bir bozukluktur. BB, ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir ve birçok hasta için ilk mani veya depresyon atağı yaşam boyu sürecek bir bozukluğa dönüşür. Nüks, intihar davranışı ve kronikleşmeyi önlemek için hastalığın erken dönemlerinde uzun süreli farmakolojik tedavi endikedir [2].

UD, BB gibi sık görülen, şiddetli, tekrarlayıcı ataklar ile seyredebilen, mesleki ve sosyal işlevsellikte anlamlı bozulmalara neden olabilen kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Erken dönemde tedavi BB’de olduğu gibi nüks, intihar davranışı ve kronikleşmeyi önlemek açısından çok önemlidir [1].

BB ve UD, yeti yitimine neden olması açısından tüm medikal durumlar arasında birinci sırada bulunmaktadır [3]. Hipertansif kalp rahatsızlığı, diyabet, serebrovasküler olay ve kanser gibi medikal hastalıklarda işlevsellik kaybı depresyona kıyasla daha az görülmektedir [4].

UD ile BB tanıları Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV’de (DSM) duygudurum bozuklukları başlığı altında tanımlanmış, fakat DSM-5 bu tanımlamayı değiştirerek “depresyon bozuklukları” ile “bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar” olmak üzere iki ana başlıkta sınıflandırmıştır[5]. DSM-5’te bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar, bipolar bozukluk tip 1 ve bipolar bozukluk tip 2’yi kapsamaktadır [5]. BB tip 1 olan hastaların öyküsünde en az bir manik atak görülmesi gerekmele birlikte depresif dönem ve hipomanik bir dönemler de görülebilir. BB tip 2 tanısı için hipomani ve depresyon dönemleri bulunması gerekirken, UD tanısında ise tek bir depresyon döneminin olması yeterlidir.

Beş yıllık süre içerisinde BB hastalarının %88'i ve UD hastalarının ise %77'si en az bir kez depresif atak yaşamakta ve bu hastaların yaşamları boyunca 5'ten fazla depresif atak geçirmektedir [1]. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda her iki bozukluğun da mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artırdığı görülmektedir [6]. Bipolar bozuklukta yanlış tanı oranları çok yüksektir ve ilk başlangıçta en çok UD ile karıştırılmaktadır. UD olan pek çok hastada hipomaninin saptanamaması, hastaların içgörü eksikliği, klinisyenlerin öykü almasında yetersizliği ve şimdiki tanı sistemindeki ölçütlerin kısıtlılığı nedeniyle olmaktadır. BB konusunda uzlaşının olmaması da diğer bir faktördür. Bipolar depresyonda atipik ve psikotik öğelerin, karma depresyon tablosunun görülmesi, UD'e göre daha fazla orandadır. Erken başlangıç yaşı, ailede BB öyküsünün bulunması, atak sıklığının fazla olduğu ve bazı psikiyatrik ek tanıların yüksek oranda görülebildiği de bildirilmektedir. Yanlış UD tanısı konduğunda, hastalar etkin olmayan tedaviler almakta ve duygudurum dengeleyici olmaksızın antidepresan kullanıldığından prognoz olumsuz etkilenmektedir. Hipomaninin tanınabilmesi için, yaşam boyu öyküsünün titizlikle değerlendirilmesi ve şimdiki nozolojik sistemde hipomaninin tanımındaki süre ve belirti sayısının azaltılması gereklidir [7].

Monoamin oksidaz (MAO) gastrointestinal, hepatik ve nöronal dokularda yüksek ekspresyon seviyelerine sahip bir mitokondriyal enzimdir. Enzim, hem endojen hem de ekzojen olan çeşitli monoaminlerin oksidatif deaminasyonunu katalize eder ve salınan nörotransmitterlerin metabolize edilmesinde ve çok çeşitli endojen ve ekzojen aminlerin detoksifikasyonunda büyük rollere sahiptir [8].

MAO, norepinefrin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterler dahil olmak üzere biyogenik aminleri parçalayan bir mitokondriyal dış membran enzimidir. Beyinde, fizyolojik koşullar altında norepinefrin ve serotoninin MAO-A tarafından, dopamin enziminin ise hem MAO-A hem de MAO-B tarafından metabolize edildiği bilinir [9].

Meyer ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada UD sırasında MAO-A düzeyinin artmasının monoamin düşmesine yol açtığı belirtilmektedir. Bu çalışmada UD hastalarında MAO-A enzim aktivitesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur [10]. Bir diğer çalışmada ise UD'si olan hastalar, cinsiyetten

bağımsız olarak kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek ortalama MAO düzeyi tespit edilmiş, BD'li kadınlar, kontrol grubuna göre daha yüksek MAO düzeyine sahipken bipolar depresyonu olan erkeklerin kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur [11].

BD ve UD'yi birbirinden ayırt etmek ruh sağlığı ve hastalıkları ile uğraşan her hekim için sürekli önemli bir konu olmuştur. Her iki depresyon türü için klinik olarak bazı ipuçları olsa da sadece bu klinik belirtilere bakarak iki depresyon türünü birbirinden kesin olarak ayırt etmek olanaksızdır. Bu çalışmadaki amacımız BD ve UD hastalarında periferik kanda MAO-A enzim aktivitesini karşılaştırmak ve bu yolla iki depresyon türünü birbirinden ayırma yönündeki çalışmalara katkı sunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar Bozukluk (BB) tekrarlayan mani, hipomani, depresyon ya da karma duygudurum dönemleri ile karakterize, kronik seyirli, işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açan bir duygudurum bozukluğudur. BB; UD'den mani ve hipomani dönemlerinin varlığıyla, diğer psikiyatrik bozukluklardan ise döngüsel oluşuyla ayırt edilebilir [12]. BB daha önce manik-depresif psikoz olarak adlandırılmaktaydı. Klinik tablosu ise en az bir hipomanik, manik veya karma dönem ve bir veya daha fazla depresif dönemin varlığıyla karakterize edilmekteydi. Öforik mani, BB'nin klasik özelliği idi, ancak bugün karışık ve ajite depresyon veya disforik manik durumların daha yaygın olduğu bilinmektedir. Komorbiditeler arasında yüksek oranda panik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, sosyal fobi, madde kullanım bozukluğu bildirilmiştir [13].

2.1.1. Tarihçe

BB, yüzyıllardır, çeşitli biçimlerde anlatılan çok eski bir hastalıktır. Yaklaşık 3.000 yıllık eski Ahit metinlerinde, kötü ruhlar olarak ifade edilen depresif ve manik benzeri öfkeler tanımlanmıştır [14]. Eski Yunanlılar melankoli olarak adlandırdıkları depresyonu ve maniyi tıbbi durum olarak kabul etmişlerdir. Melankolinin, "kara safra" fazlalığının yol açtığı humeral bileşenlerin dengesizliğinden kaynaklandığına inanılıyordu. Hipokrat, melankolinin semptomlarını uzun süreli umutsuzluk, iştahsızlık, uykusuzluk ve ajitasyon olarak tanımladı. Bu semptomlar günümüzde majör depresyonu teşhis etmek için kullandığımız semptomlarla aynıdır. Mani'nin nedenleri ise daha belirsizdi ancak onu tanımlayan "aşırı enerji hali, öfori, sinirlilik, grandiyözite, dürtüsel davranışlar" gibi semptomlar günümüzde kullandığımız mani belirtileriyle benzeşmektedir [15].

Kapadokyalı Aretaeus (yaklaşık MS 50), maniyi melankoli ile ilişkilendiren ilk kişi olarak bilinmektedir ve BB diye adlandırdığımız tıbbi duruma işaret etmektedir. O zamandan itibaren, yazarlar mani ve melankoli arasındaki bağlantıları araştırdılar ve tipik olarak maninin sadece daha şiddetli bir melankoli formu olduğu veya bir sendromun diğerini hızlandığı sonucuna vardılar. Fransız psikiyatrist

Falret, 1854'te, iki ruh halini La Folie Circulaire adını verdiği tek bir döngüsel duruma entegre etmiştir. Melankoli ve maninin, altta yatan döngüsel bir hastalığın farklı ifadeleri veya aşamaları olduğu düşüncesi, bugün bipolar bozukluk hakkında bakışımızın temelini oluşturmaktadır. Emil Kraepelin, "demansia praecox"u 1899'da şizofreni ve "manik-depresif delilik" diye tanımlayarak ayrımlarını yapmıştır. Kraepelin'in ayrımı, büyük ölçüde, manik-depresif deliliğin iyileşmeyle ilişkilendirdiği, ancak demansia praecox'un iyileşmediği sonucuna dayanıyordu. Kraepelin, manik-depresif delilik kavramına şimdi BB ve tekrarlayan majör depresyonu dahil etti. Bu kavramsallaştırma birçok psikiyatrist tarafından geniş olarak kabul gördü, daha sonra 1957'de Leonhard mani ve depresyon yaşayan bireyleri (yani iki kutuplu) sadece tekrarlayan majör depresyona (tek kutuplu veya "tek kutuplu" depresyon) sahip olanlardan farklı olarak tanımlamak için "bipolar" terimini kullandı [15]. 1960'larda ve 1970'lerde lityum kullanımı arttıkça, bu duygudurum bozuklukları sınıflandırması daha da desteklendi, çünkü lityum bipolar bozukluk, özellikle mani için nispeten terapötiktir, ancak özellikle tek kutuplu depresyon tedavisinde daha az etkilidir. Bipolar bozukluğun semptomları ve bulguları yüzyıllar boyunca geliştirilerek tanımlanmış olsa da temel özellikler insanlık tarihi boyunca benzer şekilde fark edilmiştir [16].

İlk olarak 1950'de kullanılmaya başlanan ruhsal bozuklukların sınıflandırılma kitabı DSM'nin 1980'de yeni baskısı olan DSM-III'te "affektif bozukluklar" tanı grubu eklenmiştir; UD ve BB bu tanı grubu altında listelenmiştir. BB alt tipleri "bipolar-1, bipolar-2, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk" olarak sınıflandırılmıştır. DSM III-R'de ana tanı grubu olarak "affektif bozukluklar" yerine "duygudurum bozuklukları" kullanılmıştır. 1994 yılında yayımlanan DSM-IV'de bipolar bozukluğun alt tiplerine "genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu" dahil edilmiştir. 2013 yılında yayımlanan DSM-5'te "duygudurum bozuklukları" ana tanı grubu kaldırılmış ve "İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar" ve "Depresyon Bozuklukları" olarak iki gruba ayrılmıştır. Halen bilimsel çalışmalarda ve klinik pratikte sıklıkla kullanılan DSM-5'e göre "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında 'Bipolar I Bozukluğu', 'Bipolar II Bozukluğu', 'Siklotimik Bozukluk', 'Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar', 'Genel Tıbbi Duruma Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar',

‘Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluklar’, ‘Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk’ şeklinde sınıflandırılmıştır. Ayrıca DSM-5’te mani/hipomani tanısının kesin olarak konulabilmesi için muhakkak olması gereken ‘anormal ve direngen biçimde coşkulu ya da öfkeli duygudurum’ belirtisine ‘anormal ve direngen biçimde amaca yönelik aktivite ve enerji artışı’ eklenmiştir [15] .

2.1.2. Epidemiyoloji

BB toplumda yaygın olarak gözlenen bir bozukluktur. BB’nin yaygınlığı, bipolar I ve II bozukluklarının ayrı olarak kabul edilip edilmediğine ve bipolar “spektrum” koşullarının dahil edilip edilmediğine bağlı olarak değişkenlik gösterir [16]. Epidemiyolojik çalışmalar, bipolar tip I için yaşam boyu prevalansı yaklaşık % 1 olarak önermektedir [17]. Bipolar II bozukluğu için oranlar daha değişken olmakla birlikte Ulusal Komorbidite Araştırmalarında (NCS-R) % 1.1 oranında bipolar I bozukluğa benzer sonuçlar bulunmuştur [18]. Bulgular ülkeler arasında farklılık göstermektedir. ABD’de bipolar tip I prevalansı diğer ülkelere göre biraz daha yüksek (%1) olarak bulunmuştur. İngiltere’de 2014’ yılında yapılan Yetişkin Psikiyatrik Morbidite Araştırması’nda olası BB’nin yaşam boyu yaygınlığının %2 olduğu belirtilmiştir [19]. İzlanda ve Asya’da %0.2 civarındaki düşük seviyeler ile Hollanda’da %2 civarında olan yüksek değerler, ülkeler ve kültürler arasında kısmen tutarlı sonuçlar elde edildiğini göstermektedir [17, 20]. Avrupa’da yapılan çalışmalarda BB’nin, toplumun yaklaşık %6’sını etkilediği belirtilmiştir [17] .

Bipolar I bozukluğun kadın: erkek oranının yaklaşık olarak eşit olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte bipolar II bozukluğun kadınlarda daha sık görüldüğü bulunmuştur. BB’de cinsiyetler arasında belirgin farklılıkların olduğu alanlar ortaya çıkmaktadır. Örneğin; karma dönemlerin, antidepresanlarla tetiklenen manik kaymanın, hızlı döngülüğün, ek tıbbi problemlerin, madde kötüye kullanımının erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görüldüğü ve yine kadınlarda psikotik özelliklerin daha sık olduğu ve yaş ilerledikçe depresif dönemlerin sıklığının arttığı bildirilmiştir [20, 21]. BB tip 2’nin başlangıç yaşının biraz daha geç olduğu ve kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada depresif dönem geçirmeden sadece manik dönemleri olan erkeklerin oranını %38.9 iken, kadınlarda bu oran %4.1 olarak bulunmuştur [22]. Mevsimsel özelliğin, atipik klinik unsurların

ve depresyonda geçirilen toplam sürenin kadınlarda çok daha fazla olduğu ancak erkeklerde alt tip olarak eşcinseller ele alındığında bu parametrelerin kadınlardaki oranlara benzer düzeylerde olduğu bildirilmiştir [23].

2.1.3 Etiyoloji

Çoğu akıl hastalığında olduğu gibi, bipolar bozukluğun gelişiminde hem biyolojik nedenler hem de psikososyal nedenler rol oynar. Bilim adamları bipolar bozukluğun nedenlerine atıfta bulunduklarında, oluşumundan sorumlu olan biyolojik faktörlerden bahsediyorlar. Biyolojik faktörlerden biri, yaygın olarak bipolar bozukluğun gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanılan beyin kimyasıdır. Bir başka biyolojik faktör ise genetikdir, çünkü bipolar bozukluğun ailelerde görüldüğü bilinmektedir. Bozukluğun başlangıcında psikososyal faktörlerin rolü büyüktür, bozukluğun ilerlediği ve atakların sıklaştığı dönemlerde psikososyal etkenler olmadan da kendiliğinde ortaya çıktığı görülmüştür.

Monoamin Hipotezi: Onlarca yıldır, araştırmacılar monoamin nörotransmitterlerinin işlevindeki, yani serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT), dopamin ve norepinefrinin işlevindeki anormalliklerin duygusal bozukluklara neden olduğunu varsaydılar. Mani gelişmesinde noradrenerjik sistemin aktivite artışı ve “kolinerjik-noradrenerjik” sistem dengesinin kaybı ve kolinerjik sistemin yetersizliğinden kaynaklandığı ifade edilmektedir [24]. Bu hipotezler büyük ölçüde antidepresanların nörokimyasal etkilerinden ve kısmen de lityum ve antipsikotiklerin nörokimyasal etkilerinden ortaya çıktı. Spesifik olarak, çoğu antidepresan, sinapta serotonin veya norepinefrinin (veya her ikisinin) kullanılabilirliğini artırır. Ek olarak, antipsikotikler dopamin nörotransmisyonunu bloke eder ve etkili antimanik ajanlardır. Lityum, beyin serotonin ve norepinefrin fonksiyonundaki değişiklikleri içeren sayısız etkiye sahiptir. Bipolar bozukluğun nörobiyolojisinde gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamatın potansiyel rollerine olan ilgi, çeşitli hususlardan kaynaklanmıştır. GABA beynin birincil inhibe edici nörotransmitteri ve glutamat birincil uyarıcı nörotransmitteri, dolayısıyla her ikisi de duyguyu modüle eden ağlardaki iletişim yollarının önemli bileşenleridir. Lityum ve diğer duygudurum düzenleyicileri, bu nörotransmitter sistemlerin her ikisinde de aktiviteyi değiştirir.

Çalışmalarda, bipolar duygudurum durumlarında glutamatta nispeten tutarlı bir şekilde artışlar gözlemlendi [16].

Genetik: Birinci derece akrabalarında hastalık olan kişilerde BB görülme riski %3-8 arasında bulunmuştur ki bu da aile öyküsünün hastalık riskini tek başına 4-8 kat arttırabilen bağımsız bir değişken olduğunu göstermektedir [23]. Bu konuyla ilgili aile ikiz ve evlat edinme çalışmaları mevcuttur. Evlat edinme çalışmalarında, BB tanılı çocukların biyolojik ebeveynlerinde, evlat edinen ebeveyne oranla BB'nin 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [25]. Her iki ebeveyninin hasta olduğu kişilerde ise hastalanma riski %50-75 e kadar çıkabilmektedir [26]. BB tip 1 ile ilgili yapılan ikiz çalışmalarında monozigot kardeşler arası gen konkordansının hastalık için tek yumurta ikizlerinde yaklaşık %40, çift yumurta ikizlerinde ise yaklaşık %5 olduğu bulunmuştur [27].

HPA aksı: Bipolar bozukluğu olan kişilerde tiroid fonksiyon bozukluğu, CRH'ya ACTH ve kortizol cevabında düzensizlik gibi endokrin anormalliklerin normal popülasyona göre daha sık eşlik ettiği bildirirmiştir [28].

Psikososyal faktörler: Biyolojik ve/veya genetik olarak yatkın kişilerde, bazı faktörlerin manik veya depresif dönemleri tetiklediği bilinmektedir. Bozukluğun başlangıcında tetikleyici (psikososyal) faktörlerin rolü büyüktür, bozukluğun ilerlediği ve atakların sıklaştığı dönemlerde tetikleyici etkenler olmadan da kendiliğinde ortaya çıktığı görülmüştür. Bu tetikleyici faktörler genellikle kişiden kişiye farklılık gösterebilir ve büyük ölçüde değişebilir. Bipolar bozukluğu olan her kişi birbirinden bağımsız olmasına rağmen, bazı tetikleyici olayların hastalar arasında oldukça yaygın olduğu kanıtlanmıştır. Bunlar arasında uyku problemleri, alkol ve / veya uyuşturucu kullanımı, mevsim değişiklikleri, işle veya okulla ilgili çatışmalar, ilişki sorunları ve ekonomik sıkıntı gibi stresli durumlar ön plana çıkmaktadır [12].

2.1.4.Tanım ve Sınıflandırma

İki ana bipolar bozukluk türü, bipolar I ve bipolar II'dir. Siklotimik bozukluk olarak bilinen üçüncü bir tip, bipolar bozukluğun daha hafif bir şeklidir (Tablo 1-4).

BB'nin ayrıntılı tanısı 1952 yılından beri aralıklarla yayınlanan ve psikiyatrinin ana tanı kitaplarından biri olan Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA)

Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabında (DSM) bulunur. Mayıs 2013 te piyasaya sürülen en son baskı DSM-5 ile revize edilmiştir. Kitap bipolar-I, bipolar-II ve siklotimik bozukluk olarak üç ana tür olarak sınıflandırmıştır. DSM-5'te "başka yerde sınıflandırılmamış bipolar bozukluk" (BTA BB) gibi başka birkaç sınıflandırma da görülmektedir. Ayrıca DSM-5'te hastalığın son hecmesine bakılarak hafif-orta-ağır ve klinik hususiyetine bakılarak; atipik özellikli, mevsimsel özellikli, psikotik özellikli (duygudurum ile uyumlu ya da uyumlu), peripartum özellik gösteren, bunalıtlı şeklinde alt tiplere vurgu yapmıştır.

Bipolar I, büyük ölçüde maninin ne kadar yoğun ve yetersiz olabileceğinden dolayı, bipolar bozukluğun en şiddetli formu olarak kabul edilir. Bipolar I olarak sınıflandırılmak için, bir bireyin yaşamının bir noktasında enerjide belirgin bir değişikliğin eşlik ettiği en az bir manik dönem geçirmiş olması gerekir. Mani bir hafta veya daha uzun sürmesi veya kişinin hastaneye kaldırılması gerekecek kadar şiddetli olmalıdır (Tablo-5). Bipolar I olan çoğu insanda depresif dönem geçirmiş olsa da birincil semptom manidir.

Bipolar II, birçok yönden bipolar I'e benzer, ancak maniden ziyade hipomani olarak bilinen bir durumu içerir. Hipomaniyi genellikle maniden daha az yıkıcı bir durum olan hafif ila orta düzeyde bir mani olarak tanımlanır (Tablo-6). Ayrıca bipolar I den bir diğer farkı depresif atağının olması tanı için gereklidir [29].

Tablo 1. DSM-5 Bipolar ve İlişkili Bozukluklar Sınıflaması

Bipolar I Bozukluğu
Bipolar II Bozukluğu
Siklotimi Bozukluğu
Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
Genel Tıbbi Duruma Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluklar'
Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk

Tablo 2. DSM-5 Bipolar I Bozukluğu Tanı Kriterleri

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Mani veya major depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk veya tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.

Tablo 3. DSM-5 Bipolar II Bozukluğu Tanı Kriterleri

A. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda "Hipomani Dönemi" başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir yeğin (majör) depresyon dönemi için (yukarıda "Yeğin Depresyon Dönemi" başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve yeğin depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer ikiuçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

2.1.5. Bipolar Bozukluk Spektrumu

DSM-5'in BB tanı kriterleri klinikte bir çok hastanın tam olarak tanı almasını sağlayamamaktadır. Bu durumdaki hastalar ise genel olarak başka türlü adlandırılmayan şeklinde gruplandırılır. Giderek artan bir şekilde, bu gruptaki hastaların çoğunlukla "bipolar bozukluk spekturumuna" ve özellikle Hagop Akiskal gibi uzmanların oluşturduğu tanımlayıcı alt kategorilerden biri ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir [30].

İki uçlu ¼ :Depresif hecmeler ile birlikte antidepresan tedaviye yanıtın hızlı sonlanması şeklinde tanımlanır.

İki uçlu ½ : Şizobipolar bozukluk şeklinde tanımlanır. Psikozun pozitif semptomları ile depresif – hipomanik – manik hecmelerden biri birlikte bulunmaktadır.

İki uçlu I½ : Depresif hecme bulunmaksızın yineleyen hipomaniler ile karakterizedir.

İki uçlu II½ : Majör depresif hecme geliştiren siklotimik hastaları tariflemektedir.

İki uçlu III : Antidepresan tedaviye bağlı manik / hipomanik hecme geliştiren grubu tanımlamaktadır.

İki uçlu III½ : Madde kullanım bozukluğu ile bağlantılı bipolar bozukluğu tanımlar.

İki uçlu IV : Önceden var olan hipertimik mizaç ile depresif dönemlerin birleşimidir.

İki uçlu V : Karma hipomani ile birlikte depresyon.

İki uçlu VI : Demans zemininde bipolarite gelişmesidir.

2.1.6. Klinik Gidiş Ve Sonlanım

İlk duygudurum dönemi tipik olarak geç ergenlikte, 20'li veya 30'lu yıllarda başlar ve manik, depresif veya karma atak şeklinde olabilir. İlk mani atağı kadınlara oranla erkeklerde daha erken yaşlarda başlar. Ayrıca ailede BB öyküsü olan bireylerde başlangıç yaşı daha erkendir ve ataklar daha şiddetli seyreder [31].

Başlangıç belirtileri akut veya sinsi olabilir; distimik, siklotimik bir duruma hatta kişilik bozukluğuna benzeyebilen kısa süreli, aralıklı veya uzun süreli bir ruh hali durumu gözlenebilir. Bu ruh hali durumları, epizotlar arası dönemde de sürebilir ve düşük yaşam kalitesine, kişilerarası çatışmalara ve işlevsellik kaybına yol açabilir. Öte yandan, mani epizodunda şiddetli psikotik belirtilerin görüldüğü ilk dönemler nadir değildir ve çoğu zaman şizofreniform atakları andırır. Çoğu kez doğru teşhis birkaç yıl sonra konur çünkü ilk dönem psikotik veya depresiftir ve teşhis ancak manik veya karma atak dönemi ortaya çıktıktan sonra konur. Başlangıçta depresif bir atak görülen hastaların yarısından fazlasının önümüzdeki 2 yıl içinde tanısının bipolar bozukluğa dönüşeceği tahmin edilmektedir [32].

Genel olarak, manik dönemler gençlerde, depresif dönemler ise sonraki yıllarda daha sık görülmektedir. Cinsiyet oranı yaklaşık 1:1 olmasına rağmen,

erkekler ortalama olarak daha fazla manik dönem geçirir ve kadınlar daha sık olarak karma atak, hızlı döngülülük ve depresif atak dönemleri geçirir [31].

Manik ataklar, BB tanısını kesin bir şekilde koydurur. Tipik olarak, mani 1-2 haftalık bir süre içinde gelişir, ancak hem daha uzun süreli hem de daha ani başlangıçlar da tarif edilmiştir. Manik ataklar genel olarak 4 ile 6 hafta arasında devam eder, fakat bu süre hastalar arasında değişiklik gösterebilmektedir. Bu atakların kişiler arası gösterdiği süre farklılığı gibi manik atağın özellikleri ve sıklığı da bireysel farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca özellikle tedavisiz kalan hastalarda daha sık olmakla beraber ataklar arasındaki süre gittikçe azalmaktadır.

Depresyon, toplumda yaygın olarak görülen ve işlevsellikte ciddi bozulmalara yol açan bir ruhsal hastalıktır. Her ne kadar birçok psikiyatrik ve somatik hastalıkta depresyon belirtileri mevcut olsa da, depresif ataklar en çok BB ve UD’de görülen duygudurum bozukluğudur. BB’de depresif dönemler mani dönemlerinin aksine sinsi ve genelde ön belirtilerle başlar. BB ilk atağın depresif dönem olması yanlış tanı oranlarını çok yükseltir. Bipolar depresyon başlangıçta en çok UD ile karıştırılmaktadır. Yanlış tanı konması; UD olan pek çok hastada hipomaninin saptanamaması, hastaların içgörü eksikliği, klinisyenlerin öykü almasında yetersizliği ve şimdiki tanı sistemindeki ölçütlerin kısıtlılığı nedeniyle olmaktadır. BB konusunda uzlaşının olmaması da diğer bir faktördür. BB depresyonunda atipik ve psikotik öğelerin, karma depresyon tablosunun görülmesi, UD’e göre daha fazla orandadır. Bipolar depresyonda (BD) erken başlangıç yaşı, ailede duygudurum öyküsünün bulunması, dönemlerin sıklığının ve bazı psikiyatrik ek tanılarının yüksek oranda görülebildiği de bildirilmektedir. Peripartum depresyon epizodu geçiren kişilerin BB açısından dikkatli değerlendirilmesi gereklidir [33]. Yanlış UD tanısı konulduğunda, hastalar etkin olmayan tedaviler almakta ve duygudurum dengeleyici olmaksızın antidepresan kullanıldığından prognoz olumsuz etkilenmektedir [34].

BB’nin ilk iki yıl da nüks oranı %60 civarındadır, yaşam boyu nüks oranı ise % 90’ı bulmaktadır [35]. Bundan dolayı epizotları önlemede sürdürüm tedavisi ve koruyucu tedavinin verilmesi önem arz etmektedir. Nükslerin önlenmesini ve eşik altı belirtilerin tedavi edilmesini hedefleyen koruyucu tedavi morbidite hatta mortaliteyi azaltıp ve hastaların işlevselliğini artırmaktadır [36, 37].

Komorbid kişilik bozukluğu, alkol ve diğer madde kullanımının olması kötü prognoz kriterlerinden sayılmaktadır. Ayrıca karma dönem ve psikotik özellikler de kötü prognoz kriterleridir [38].

BAB da epizot aralıklarının zamanla kısaldığı söylenmektedir. Bir çalışmada bir epizottan sonra eşik altı belirtileri olan hastaların ilk altı ay içinde nüks geliştiği söylenmiştir [39]. Hastalığın ilk epizodunda çevresel faktörler ve stresör faktörlerin varlığından söz edilirken sonraki epizotlar bu tetikleyicilerden bağımsız görülmektedir. Özellikle ilk mani epizotlarının %47'si önemli bir stresör faktörden sonra görüldüğü bildirilmektedir [38].

2.1.7. Tedavi

BB sağaltımında temel ilkeler şunlardır:

- 1- Hastalığın kesin tanısını koyup tedaviye temel hazırlama
- 2- Epizodun klinik görünümüne göre hastanede yatırarak ya da ayaktan yoğun biçimde tedavi etme gibi seçenekler konusunda karar verme
- 3- Genel güvenliği ya da özkıyım risklerini değerlendirme, gerekirse 3. kişi ya da kurumlardan bilgi alıp öyküyü derinleştirme
- 4- Hastayla terapötik ilişkiyi sağlama ve sürdürme
- 5- Hasta ve ailesini eğitme
- 6- Hem akut dönemin sağaltımının hem de koruyucu dönemin sağaltımın üzerine, birini diğerinden daha önemli görmeden, odaklanma
- 7- Hem geriye dönük hem ileriye dönük hastalık çizelgesi çıkarma
- 8- İşlevsellikteki bozulmayı değerlendirme ve düzeltme[40].

BB tedavisinde var olan ilaçların birçoğu BB'nin birçok döneminde etkili olabilir. Birkaç grup ilaç ise manik veya depresif atak sırasında kullanılırsa mevcut atağı kötüleştirebilir. Klinik pratikte kullanılan ilaçların bir bölümü Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından belli atak dönemleri için onaylanmıştır [6, 41].

Tablo-4 Bipolar Bozukluk Tedavisinde Kullanılan İlaçlar			
İlaç adı	Mani	Depresyon	BB için FDA Onayı
Haloperidol	+++	--	
Klonazepam	++	±	
Lorazepam	++	±	
Klozapin	+++	+	
Risperidon	+++	+	Karma, manik dönemler ve idame tedavide
Olanzapin	+++	++	Karma, manik dönemlerde, idame tedavide ve Fluoksetin ile kombine formu depresif dönemde
Ketiapin	+++	+++	Manik ve depresif dönemlerde, idame tedavide
Ziprasidon	+++	+	Karma ve manik dönemlerde, idame tedavide
Aripiprazol	+++	++	Karma, manik dönemlerde ve idame tedavide
Lityum	+++	++	Manik dönemde ve idame tedavide
Karbamazepin	+++	++	Karma ve manik dönemlerde
Okskarbazepin	++	+	
Valproat	+++	+	Karma ve manik dönemlerde
Topiramat	0	+	
Lamotrijin	+	+++	İdame tedavide
Gabapentin	0	±	
Pregabalin	0	±	
Bupropion	0, -	++	
Mirtazapin	0, -	++	
Fluoksetin	0, -	++	Olanzapin ile kombine formu depresif dönemde
Sertralin	0, -	++	
Paroksetin	0, -	++	
Essitalopram	0, -	++	
Sitalopram	0, -	++	
Fluvoksamin	0, -	++	
Reboksetin	--	++	
Venlafaksin	--	++	
Duloksetin	--	++	
Klomipramin	--	++	

Not: --kötülebilir; 0,- etkisiz, kötüleşebilir; 0 etkisiz; ± olasıyla etkili; + önemli açık veri; ++daha açık ya da kısmi kontrollü veri; +++ iyi kontrollü veri

2.1.7.1. Manik Epizot Tedavisi

Mani tedavisinde ilk olarak lityum ve klorpromazin ile tedavi denemeleri 1970'lerde başladı, sonrasında 1980'lerde ve 1990'larda antiepileptikler (örn. Valproat ve karbamazepin) tedavide kullanılmaya başlandı. Farklı ikinci kuşak antipsikotiklerin karşılaştırmalı etkinliğini doğrudan değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur, ajanlar arasındaki etkinlik ve tolere edilebilirlikte farklılıklar bulunmuştur. Manik atakların tedavisinde antipsikotik ilaçlar antikonvülsanlardan ve lityumdan daha iyi görünmektedir. Olanzapin, risperidon ve haloperidol, hali hazırda mevcut olan ajanlardan en iyi etkinliğe sahip gibi görünmektedir. Çalışmalar kısa süreli tedavilerde antipsikotiklerin, uzun süreli tedavi planlanmasında özellikle lityum olmak üzere duygudurum dengeleyicilerin öncelikli olduğunu belirtmektedir [42]. Manik ajitasyon riski olan hastalarda tam terapötik etkinlik için duygudurum dengeleyicilerin 1-4 hafta kadar kullanılması gerekmektedir. Ayrıca bu tür durumlarda benzodiazepinler ve/veya antipsikotikler ile kombinasyon da yapılabilir [43].

2.1.7.2. Depresif Epizot Tedavisi

Bipolar depresyon tedavisinde birçok ilaç grubu denenmiştir. Antidepresanlar, duygudurum düzenleyicileri, antipsikotikler bipolar depresyonda denenilen en önemli ilaç gruplarıdır. Hemen hemen tüm hastalar için birinci sıra tedavi olarak bu gruptaki ilaçların monoterapisi veya kombinasyon tedavisidir. Özellikle birinci sırada ketiapin, lamotrijin, lityum, lurasidon monoterapisi ve lurasidon+Lİ/Valproik Asit (VA) kombinasyonu birinci sıra tedavi seçeneği olarak sayılabilir. Ancak akut tedavide lamotrijinin yeri halen belirsizliğini korumaktadır [42]. Bipolar depresyonda ikinci sıra tedavide ise Elektro Konvulsif Tedavi (EKT), kariprazin, valporat ve SSRI/buprapion ile güçlendirme ayrıca olanzapin+fluoksetin kombinasyon tedavisi söylenebilir. Üçüncü sıra tedavide ise asenapin, karbamazepin, armodafinil, aripiprazol modafinil, SNRI/MAOI ile güçlendirme sayılabilir. Güçlendirme olarak tedaviye eklenen birçok antidepresan ve aripiprazol, monoterapi olarak bipolar depresyon tedavisinde önerilmez [44].

2.1.7.3. Karma Özellikli Dönemlerin Tedavisi

Bipolar bozuklukta karma atağın olması kötü prognoz kriterlerindendir. Karma atakta işlevsellikte bozulma ve yargılama bozukluğu daha sık gözlenir, intihar oranları da daha yüksektir. Mani ataklarının %15-20 si karma atak şeklindedir. Tedavinin amacı hem mani hem de depresyon belirtilerini düzeltmektir ama depresif belirtilerine yönelik karma atak döneminde antidepresan monoterapisi kullanmaktan kaçınılmalıdır. Karma atak tedavisinde birinci sıra tedavi olarak VA, atipik antipsikotikler veya bunların kombinasyonu tercih edilir [44]. Hastada ajitasyon, uykusuzluk ve katatonik belirtiler var ise benzodiazepin kullanılabilir. Dirençli hastalarda EKT de bir tedavi seçeneğidir [45].

2.2. UNİPOLAR DEPRESYON

2.2.1. Tarihçe

Depresyon psikiyatri tarihinin en eski hastalıklarından biridir. Eski Yunan, Latin ve din kitaplarında ağır çökkünlük geçiren kişiler tariflenmiştir. İ.Ö 5. Yüzyılda Hipokrat ilk olarak melankoli deyimini kullanmıştır. Şimdilerde ağır depresyon için kullanılan melankoli durumunu Hipokrat “kara safra” ya bağlamıştır. Ortaçağda ise depresif durumu en iyi tanımlayanlardan biri de İbni Sina olmuştur. 1957’de ise Leonhard hastalık dönemlerinin özelliklerine göre “uni” ve “bi” polar ayrımı yaparak duygulanım bozukluklarına yeni bir sınıflandırma yaparak unipolar depresyon ve bipolar depresyonun ayrı iki duygulanım bozukluğu olarak değerlendirilmeye başlanmasına öncü olmuştur [45].

2.2.2. Epidemiyoloji

Unipolar depresyon toplumda yüksek bir prevelansa sahiptir. Dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir. Hemen hemen tüm yaşlarda görülse de en sık görülme yaşı 25-44 yaşları arasındadır. Yaşamı boyunca UD yaşama riskinin % 15 olduğu belirtilmektedir [46]. Cinsiyete göre prevelansı ise erkeklerde % 5-12, kadınlarda ise %10-15 arasındadır. Genel olarak kadın/erkek oranı 1.9 olarak görülmekte. Ailesinde duygudurum bozukluğu olan bireylerde unipolar depresyon görülme riski ortalama 1.5-3 kat arasında artmaktadır [47].

2.2.3. Etiyoloji

Depresyon etiyolojisi birçok alanda çalışılmakta olup, var olan veriler depresyon etiyolojisini tam olarak açıklayamamaktadır. Biyolojik yatkınlığı olan kişilerde birçok etken depresyon oluşumuna sebep olabilmektedir. Biyolojik yatkınlığı olan bireylerde özellikle genetik faktörler olmak üzere, nöroendokrin, nöroanatmik, nörotrofik, bağışıklık sistemi-sitokinler ve psikososyal faktörler gibi etkenlerle birleşerek adaptif değişiklikler göstererek depresyonun ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bu sebeple son yıllarda depresyonda da diğer birçok psikiyatrik hastalık gibi nöroplastisite kavramı üzerine durulmaktadır [48].

Monoamin Hipotezi: Depresyon etiyolojisinde biyolojik aminlere yönelik ilk hipotez 1950'lerde tesadüfen fark edilerek ortaya atılmıştır. Tüberküloz tedavisinde santral sinir sisteminde bulunan monoaminoksidaz enzim inhibisyonunun duygudurum üzerindeki etkileri fark edilmiştir. Daha sonra fenotiazin analogu antidepresanların geliştirilmesiyle monoamin hipotezi oluşturulmuştur. Bu hipoteze göre monoamin eksikliği depresyona sebep olmakta ancak gerek daha sonraki yapılan çalışmalar, gerekse hastaların antidepresan almasıyla monoaminlerin artması ve hastada görülen semptomatik iyileşmenin zamanlama olarak uymaması monoamin artışına denk gelmemesi farklı araştırmalara sebep olmuştur. Sonuç olarak depresyon etiyolojisinde nörotransmitter eksikliği sadece monoaminlere bağlı olmadığı ve reseptör düzeyinde de bozukluk olduğu anlaşılmıştır [49].

Depresyon etiyolojisinde de en çok suçlanan monoaminler, serotonin (5HT), noradrenalin(NA) ve dopamin(DA)dir. Bunlar arasında da özellikle 5-HT monoamini ön plana çıkmaktadır. Birçok depresyon hastasında yapılan BOS, kan ve idrar çalışmalarında bu monoamin metabolitlerinde değişiklikler gösterilmiştir.

HPA aksı: Depresyon hastalarında nöroendokrinler sistem açısından tiroid hormonları, hipotalomik-hipofizer-adrenal eksen (HHA), prolaktin, melatonin, büyüme hormonu ve seks steroidlerinin etkilendiği göstermiştir. Bu sistemdeki değişiklikler limbik sistem aracılığıyla hipotalamusun etkilenmesi sonucu ortaya çıkmaktadır [50].

Nörogörüntüleme: Depresyonda beynin birçok fronto-limbik bölgesinde hücresel değişiklikler ve hacim azalması göstermiştir [51]. Bu nedenle depresyon hastalarında nörotrofik faktörler üzerinde yapılan çalışmalarda özellikle beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) olmak üzere diğer nörotrofik faktör seviyelerinde düşük bulunmuştur [52] .

İnflamasyon: Son çalışmalar, bağışıklık sisteminin artan aktivasyonu ile depresyon arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. Özellikle, depresyonda bağışıklık hücresi aktivasyonu için gerekli olan sitokinler yüksek seviyede bulunmuştur. İlgili spesifik sitokinler arasında, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) bulunur. Bu proteinlerin yüksek seviyeleri, depresyonun birçok semptom ve belirtisinin ortaya çıkmasına neden olur [53].

Genetik: Genetiğin depresyon riskinin yalnızca bir kısmı (yaklaşık olarak üçte biri) olduğu ve bireysel çevresel olayların genellikle daha fazla riske (yaklaşık olarak üçte ikisi) katkıda bulunduğu belirtilmiştir[54]. Dahası, bu nedenle, belirli bir "depresyon geni" veya gen kombinasyonunun yakın zamanda veya herhangi bir zamanda tanımlanması olası değildir. Benzer şekilde, depresyon için genetik bir testin yakın gelecekte ortaya çıkması pek olası değildir. Bununla birlikte, aile öyküsü bilgileri göreceli depresyon geliştirme riskini tahmin etme yeteneği sağlar. Ayrıca aile öyküsünde depresyon hastası olan bireylerin çevresel faktörlerden daha çok etkilendiği ve biyolojik ailesinde depresyon öyküsü olan bireylerde depresyonun ortaya çıkması diğer bireylere oranla 2-3 kat arttığı belirtilmiştir [55].

Psikososyal faktörler: Stresli yaşam olayları ile depresyonun başlangıcı arasındaki güçlü ilişki yaygın olarak kabul edilmektedir; bu ilişki hem ilk depresyon atağında hem de nökslerde görülür. Yoksulluk, zayıf sosyal destek ve sosyal izolasyon, daha sonraki yaşamda depresyon için risk faktörleridir. Çocukluk çağı travmaları ve erken dönemde anne baba kaybı depresyon için güçlü predispozan faktörlerdir [56].

2.2.4.Tanım ve Sınıflandırma

UD toplumda yaygın olarak görünen ve sıklıkla tekrarlayan bir psikiyatrik bozukluktur. UD'yi tanımlamak için aşağıda DSM-5 kriterleri sıralanmıştır [57].

Tablo-5 Unipolar depresyon DSM-5 kriterleri

A. Neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde, en az 2 hafta süreyle aşağıdaki belirtilerden en az beşi bulunur ve bunlardan en az biri depresif duygudurum ya da ilgi-istek kaybı veya keyif alamamadır;
1. Dışarıdan fark edilebilen ya da öznel olarak hissedilen depresif duygu durum (umutsuzluk, mutsuzluk, kendini boşlukta hissetme gibi) *
2. Genel olarak etkinliklere karşı ilgide azalma ya da etkinliklerden keyif alamama
3. İştahta azalma ya da artış, çok kilo verme ya da alma (1 ay içerisinde vücut ağırlığında % 5 ten fazla değişiklik olması) **
4. Uykusuzluk ya da çok uyuma
5. Dışarıdan gözlenebilen psikomotor aktivitede azalma ya da artış
6. Yorgunluk, enerji azlığı
7. Değersizlik ve aşırı ya da uygunsuz suçluluk düşünceleri
8. Düşünmekte ve dikkatini toplamakta zorlanma, kararsızlık yaşama
9. Yineleyici ölüm ya da intihar düşünceleri, intihar planları yapma
B. Hastanın toplumsal veya işle ilgili ya da diğer alanlarda işlevselliği bozulmuştur, belirtiler klinik açıdan belirgin sıkıntıya yol açar.
C. Bu durum madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
D. Bu dönem şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk gibi diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
E. Hiçbir zaman manik ya da hipomanik bir dönem görülmemiştir.

* Çocuklarda ve ergenlerde irritable duygu durum bulunabilir.

** Çocuklarda beklenen kilo artışını sağlayamama görülebilir.

Not: Belirli bir kayıp (yas, önemli bir hastalık, engellilik vs. gibi) karşısında bireylerde yoğun üzüntü, ruminasyon eğilimi, iştahsızlık, uykusuzluk gibi belirtiler görülebilir. Bu belirtiler yaşanan duruma uygun bulunabilirse dahi normal tepkilere ek olarak UD bir dönem olabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Bu durumun ayrımı

alınan öykünün ve kayıpla ilgili ifade edilen acının o kültürün özellikleri içerisindeki durumu değerlendirilerek karar verilir.

Belirleyiciler;

- Anksiyeteli,
- Karma belirtiler gösteren,
- Melankolik özellikli,
- Atipik belirtiler gösteren,
- Katatonik özellikli,
- Mevsimsel örüntülü seyreden,
- Peripartum başlangıçlı,
- Duygudurum ile uyumlu psikotik özellikli,
- Duygudurum ile uyumsuz psikotik özellikli.

2.2.5. Klinik Gidiş ve Sonlanım

Tüm yaş gruplarında, depresif bozukluk nüksetmeye eğilimli bir durumdur, bu nedenle kronik bir sağlık durumu olarak yönetimi önem taşımaktadır. Bir depresyon atağından sonra hastaların yaklaşık olarak %50-60'ı, iki depresyon atağı geçiren hastaların ise %70'i nüks etmektedir. Bir yıl içerisinde UD tanısı alan hastalar aynı yıl içerisinde yaklaşık olarak %30-50'si tekrar depresyon atağı geçirmektedir [58]. Tedavisiz kalma durumunda depresif atak sayısı ve atak süresinde artma meydana gelir. Etkin doz ve sürede tedavi edilen hastaların depresif atakları genel olarak 3 ay içerisinde sonlanırken, tedavisiz kalma veya etkin süre ve dozda tedavi almayan hastalarda depresif atak süresi 13-14 aya kadar sürebilmektedir [6].

Aktif stresör faktörün olması, premorbid kişilik patolojisinin olması, ek bir ruhsal hastalığın olması, atak sırasında psikotik belirtilerin varlığı, tedavi uyumunun olmaması, alkol ve madde kullanım bozukluğunun olması, çocukluk çağı travmasının varlığı, sosyal ve aile desteğinin olmaması, ek distimi tanısının olması, birden fazla depresif atak geçirmiş olması, ek ruhsal bozukluklar dışında tıbbi hastalık tanısının olması; tedaviye direnç ve nüks riskini artırmaktadır [59].

Depresyon ve intihar arasında ilişki de kuvvetlidir. İntihar sonucu ölümlerin toplam ölümlere oranı ortalama olarak %2'dir. Dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon kişi, diğer bir tanımla yaklaşık her 30 saniyede bir intihar sonucu bir ölüm

gerçekleşmektedir. İntihar sonucu ölen kişilerde yapılan psikiyatrik hastalık tanı araştırmasında depresyon %29.4 ile ikinci sırada yer almaktadır [60].

Depresif bozukluk kişinin hemen hemen tüm işlevsellik alanında bozulmaya sebep olabilir, bu nedenle 2000 yılında yapılan çalışmada depresif bozukluk dünyada yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında; DALY (yeti yitimi ile geçen yaşam yılı)'den %4.4 oranla 4. sırada yer alır. 2025 yılına kadar depresif bozukluğun yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında 1. sıraya yerleşeceği öngörülmektedir [61].

2.2.6. Tedavi

Depresyon, birçok tıbbi ve psikiyatrik durumla ilişkilendirilen karmaşık bir bozukluktur. Sonuç olarak, özellikle karmaşık komorbidite veya tedavi direnci olan kişilerde, depresyon tedavisi bazen zor olabilir. Majör depresyonun optimal tedavisi, tipik olarak klinik kanıtlarla desteklenen tıbbi ve psikolojik müdahaleleri birleştirmeyi içerir. Antidepresan ilaçların geliştirilmesinden önce, depresyonun biyolojik tedavisi için birkaç seçenek mevcuttu. Bu yöntemler, insülin kaynaklı hipoglisemi, pentilentetrazol kaynaklı nöbetler ve EKT dahil olmak üzere provoke nöbetlerin antidepresan etkilerinden yararlanmaya çalışıldı. Bunlardan yalnızca EKT, depresyon için yerleşik bir tedavi olarak kaldı. EKT etkili tedavi seçeneklerinden biridir. Özellikle intihar riski yüksek olan hastalarda, katatonik durumlarda, sıvı ve elektrolit bozukluğuna neden olabilen oluşmuş yeme ve içme bozukluğunun görüldüğü hastalarda etkindir. 1950'lerde, MAOI ve trisiklik antidepresan(TCA)'ların tesadüfi keşifleri, modern antidepresan çağını başlattı. Bu ajanlar ve yeni antidepresan sınıfları etkilerini monoaminin nörotransmisyonunu değiştirerek ortaya çıkarır [62].

Araştırmalar, merkezi sinir sistemindeki monoamin aktivitesindeki değişikliklerin, şu anda mevcut tüm antidepresan ilaçların etki mekanizmasının gerekli bir bileşeni olduğu fikrini desteklemektedir. Bununla birlikte, son yirmi yılda, monoamin seviyelerini veya reseptör aktivitesini basitçe değiştirmenin, klinik etkiler için tek başına yeterli olmadığı giderek daha açık hale geldi. Son klinik öncesi ve klinik araştırmalar, monoaminerjik sistemlerin modülasyonunun, duygudurum düzenlemesinde yer alan önemli beyin bölgelerinde nöroplastisiteyi indüklediği hipotezini desteklemektedir. Dahası, bu nöroplastik etkiler, antidepresanların

terapötik mekanizmasının ayrılmaz bir parçası gibi görünmektedir. Bu değişiklikler, antidepresan tedavinin başlamasından yaklaşık 2-4 hafta sonra meydana gelir ve bu da klinik cevabın tipik başlangıcını yansıtır [63].

UD'de antidepresanlar dışında kullanılan diğer farmakolojik ajanların başında lityum, triiyodotropin (T3) gelir. Ayrıca seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile olanzapin, aripiprazol, ketiapin güçlendirme tedavisi olarak kullanılabilir [64]. Lamotrijin, ketamin infüzyonu, oral ketamin tedavisi de UD tedavisinde klinik kullanımı olan ajanlardır.



Tablo 6: Antidepresan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

İlaç adı	Günlük doz	Etki Mekanizması
Sertralin	50-200 mg	SERT/DAT inhibisyonu, δ -reseptör ilişkili
Fluoksetin	20-80 mg	SERT/NET inhibisyonu, 5-HT _{2c} antagonisti
Paroksetin	20-50 mg	SERT/NET inhibisyonu, M1 antagonisti, NOS Inhibisyonu
Fluvoksamin	100-300 mg	SERT inhibisyonu, δ -reseptörü ilişkili
Sitalopram	20-40 mg	SERT inhibisyonu
Essitalopram	10-20 mg	SERT inhibisyonu
Venlafaksin	75-375 mg	SERT/NET inhibisyonu
Duloksetin	40-120 mg	SERT/NET inhibisyonu
Milnasipran	30-200 mg	SERT/NET inhibisyonu
Amitriptilin	50-300 mg	SERT/NET inhibisyonu; α -1, H1, M1 antagonisti VbNA kanalı inhibisyonu
Klomipramin	100-250 mg	SERT/NET inhibisyonu; α -1, H1, M1 antagonisti VbNA kanalı inhibisyonu
İmipramin	50-300 mg	SERT/NET inhibisyonu; -1, H1, M1 antagonisti VbNA kanalı inhibisyonu
Mirtazapin	15-45 mg	α -2 blokajı, H1 antagonisti; 5-HT ₃ , 5-HT _{2c} ve 5-HT _{2a} antagonisti
Mianserin	30-90 mg	α -2 blokajı ve α -1 blokajı, H1 antagonisti; 5-HT ₃ , 5-HT _{2c} ve 5-HT _{2a} antagonisti
Trazodon	150-600 mg	α -1 blokajı, H1 antagonisti; 5-HT _{2c} ve 5-HT _{2a} antagonisti; SERT inhibisyonu
Vortioksetin	5-20 mg	SERT inhibisyonu; 5-HT ₃ ve 5-HT ₇ antagonisti; 5-HT _{1a} ve 5-HT _{1d} parsiyel agonisti
Agomelatin	25-50 mg	MT _{1/2} agonisti; 5-HT _{2c} ve 5-HT _{2b} antagonisti
Reboksetin	4-10 mg	NET inhibisyonu
Bupropion	150-450 mg	NET/DAT inhibisyonu

SERT: Serotonin Geri Alımı; NET: Noradrenalin Geri Alımı; DAT: Dopamin Geri Alımı;
NOS: Nitrik Oksit Sentetaz; M: Muskarinik; H: Histaminik; MT: Melatoninerjik; 5-HT: Serotonin; VbNA: Voltaj bağımlı Sodyum Kanalı

Çeşitli antidepresan sınıfları, majör depresyon için biyolojik tedavinin temel dayanağı haline gelmiştir. Yeni antidepresanlar, özellikle serotonin geri alım inhibitörleri ile ilişkili gelişmiş tolere edilebilirlik, bu ilaçların yaygın kullanımına katkıda bulunmuştur. Genel olarak, antidepresanlar, kontrollü klinik çalışmalarda tedavi edilen bireylerin yaklaşık % 60'ında klinik olarak önemli faydalar sağlar (örn. Semptomlarda % 50 azalma), ancak tek bir antidepresan denemesiyle tam remisyon oranları önemli ölçüde daha düşüktür (~% 30-40), özellikle aynı anda ortaya çıkan tıbbi ve psikiyatrik hastalıkları olan veya tedaviye direnç öyküsü olan kişilerin remisyon oranları düşüktür. Tedaviye dirençli depresyon için bu eşik, ilk iki antidepresan denemesinin her biri için yaklaşık % 30'dan sonraki denemelerde % 15 veya daha düşük bir remisyon oranını bulan STAR*D algoritma çalışmasının sonuçlarıyla desteklenmektedir [65]. Son birkaç yılda tedaviye dirençli depresyon için FDA onaylı Vagal Sinir Stimülasyonu ve Transkraniyal Manyetik Stimülasyon ile nörostimülasyon veya nöromodülasyon teknikleri geliştirildi. Çeşitli sonuç çalışmalarından elde edilen verilerle tutarlı olarak, depresif bir epizodun tam remisyonundan sonra en az 6-12 ay antidepresan tedaviye devam edilmesini önerilmektedir. Dahası, tekrarlayan depresif atakları olan kişiler, gelecekteki epizotların riskini azaltmak için tipik olarak uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle, kişilerin antidepresan tedavi ile yaşadıkları ve uzun vadeli tedavi programlarına uyumu engelleyebilecek genel yan etkilerin düzeyini en aza indirmek önemlidir. Aslında, antidepresanlarla orta ve uzun vadeli tedavisinde düşük uyum oranları, depresyonun başarılı bir şekilde yönetilmesinin önünde bir engel olarak sıklıkla gösterilmektedir [63].

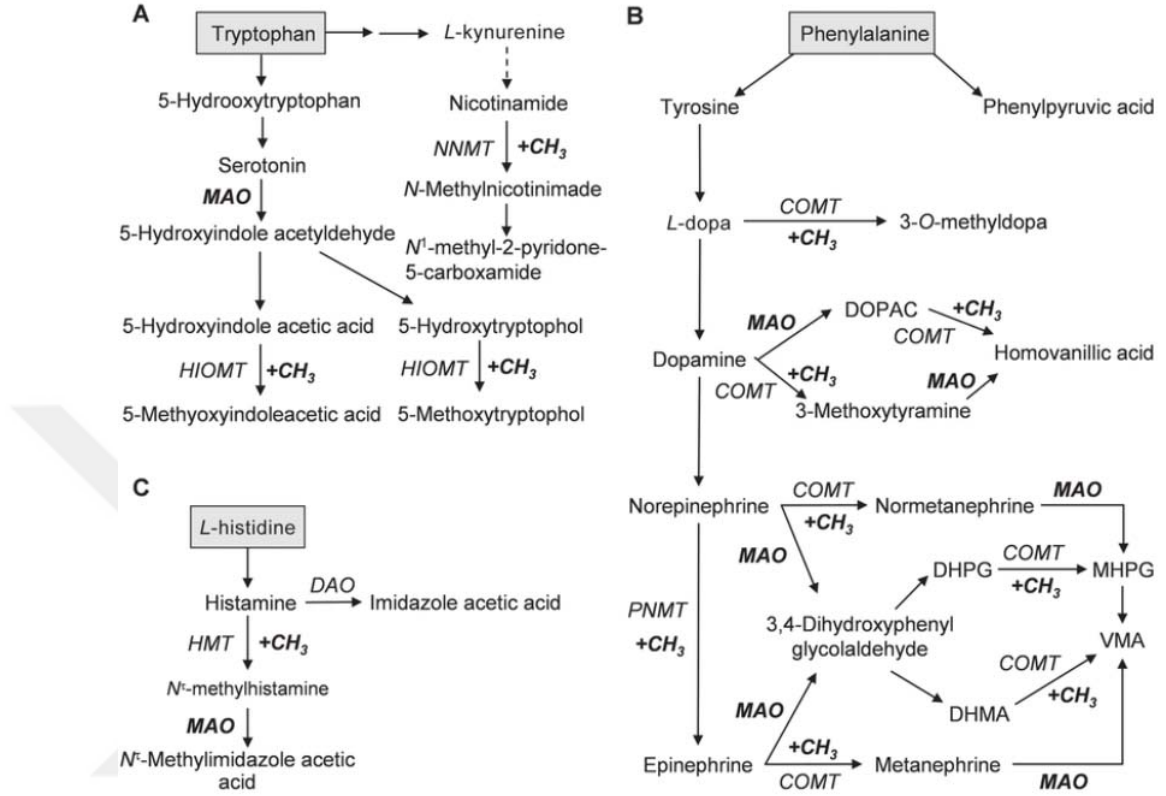
Bir depresyon atağının tamamen geçmesi için farmakoterapiye ek olarak psikoterapi gibi ek müdahalelere sıklıkla ihtiyaç duyulur [66]. Araştırma kanıtları, belirli psikoterapi türlerinin antidepresan ilaçlarla birleştirilmesinin, tedaviye dirençli depresyon vakaları dahil olmak üzere akut depresif dönemlerin sonuçlarını iyileştirdiğini böylece kalan semptomların psikososyal işlevsellik üzerindeki etkisini en aza indirdiğini göstermektedir. Hafif ila orta derecede depresyonu olan hastalarda, bilişsel davranışçı terapi (BDT; Cognitive Behavioral Therapy)) ve kişilerarası terapi (KAT; Interpersonal Therapy) gibi bazı psikoterapi modları, antidepresanlara göre birinci basamak tedavi alternatifleri olarak kabul edilir [67]. Depresif dönemler

genellikle önemli psikososyal sonuçlar yaratır, kişiler arası ilişkilere, iş performansına, finansmana ve etkilenen bireylerin özsaygılarına zarar verir. İlaçlar bu sorunları doğrudan çözemez. Dahası, depresyonu travma ya da kayıpla tetiklenen ya da çocukluk çağı travması ya da ihmalinin büyük bir predispozan faktör olduğu kişiler için psikoterapi, bu yaşam olaylarıyla başa çıkmalarına yardımcı olmanın ve depresyondan kurtulma üzerindeki etkisini en aza indirmenin önemli bir parçasıdır. Sonuç olarak, kapsamlı bir depresyon tedavisi tipik olarak kanıta dayalı psikoterapinin kullanılmasını gerektirir [68].

2.3. MONOAMİN OKSİDAZ

MAO gastrointestinal ve hepatik ve nöronal dokularda yüksek ekspresyon seviyelerine sahip yaygın olarak dağıtılmış bir mitokondriyal enzimdir. Enzim, hem endojen hem de ekzojen olan çeşitli monoaminlerin oksidatif deaminasyonunu katalize eder ve salınan nörotransmitterlerin metabolize edilmesinde ve çok çeşitli endojen ve ekzojen aminlerin detoksifikasyonunda büyük rollere sahiptir [8].

MAO, norepinefrin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterler dahil olmak üzere biyojenik aminleri parçalayan bir mitokondriyal dış membran enzimidir. Beyinde MAO'nun MAO-A ve MAO-B şeklinde iki izoformu mevcuttur, fizyolojik koşullar altında norepinefrin ve serotoninin MAO-A tarafından, dopamin enziminin ise hem MAO-A hem de MAO-B tarafından metabolize edildiği bilinir [9].



Şekil 1-Monoamin metabolizması

Monoamin nörotransmitterlerinin metabolizması. A-C: Serotonin (A), katekolaminler (dopamin, norepinefrin ve epinefrin, B) ve histaminin (C) biyosentetik ve parçalayıcı yolları. COMT, katekol-O-metiltransferaz; DAO, diamin oksidaz; DHPG, 3,4-dihidroksimandelik asit; DHPG, 3,4-dihidroksifenil glikol; DOPAC, 3,4-dihidroksifenil asetik asit; HIOMT, hidroksiindol-O-metiltransferaz; HMT, histamin N-metiltransferaz; MAO, monoamin oksidaz; MHPG, hidroksifenil glikol; NNMT, nikotinamid N-metiltransferaz; VMA, vanilmandelik asit.

MAO'nun etkisi ile üretilen aldehydler, ayrıca aldehyt dehidrojenaz tarafından metabolize edilir ve aldehyd redüktaz glikol ve karboksilik asitlerin oluşumuna yol açar [69]. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşturulmuş olması MAO enzim reaksiyon ürünlerinin nörotoksik olabileceği olasılığı dikkat çekmiştir [70]. Bu bağlamda, ROT ve diğer reaktif türlerin normal olarak katalaz ve süperoksit dismutaz dahil süpürücü enzimler tarafından metabolize edildiği ve bu enzim sistemlerinin işlev bozukluğunun nörodejeneratif hastalıklarda bir faktör olabileceği anlaşılmalıdır [71].

İki izoenzim olan MAO-A ve MAO-B, insan X-kromozomal geni Xp1 123 de kodlanır. İki form% 70'in üzerinde homojenliğe sahiptir [72]. Biyokimyasal olarak,

iki form, substratları ve inhibitör spesifiklikleri ile ayırt edilebilir; MAO-A, noradrenalin (NA) ve serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) gibi hidroksillenmiş aminler için daha fazla afinite gösterirken MAO-B, benzilamin ve beta-feniletilamin (PEA) gibi hidroksillenmemiş aminler için daha fazla afinite gösterir [73]. Beyindeki iki MAO izoformunun kesin lokalizasyonu tam olarak aydınlatılamamıştır. Hücre kültürlerini kullanan çalışmalar, MAO-A'nın glial hücreler içinde lokalizasyonuna işaret etti, ancak bu hem primat hem de primat olmayan türlerdeki araştırmaların glial enzimin baskın olarak tip B olduğunu belirlediği sağlam beyin için geçerli değildir [74, 75]. A tipi izoform, locus seruleusun noradrenerjik nöronları, substantia nigra pars kompaktanın dopaminerjik nöronları dahil olmak üzere primat ve kemirgen türlerindeki birkaç nöronal hücre tipinde lokalize edilmiştir. Raphe çekirdeğinin serotonerjik (5-HT-erjik) nöronal hücre gövdeleri MAO-B için pozitifdir, ancak aksonal uzantılara lokalize edilmiş izoform A'dan ötürü olabilir. MAO-A'nın seçici inhibisyonu, Santral Sinir Sistemi'nin (SSS) NA-erjik ve 5-HT-erjik nöronları içinde artmış nörotransmitter seviyelerine ve klinik antidepresan etkisine yol açarken, MAO-B'nin inhibisyonu Parkinson hastalarında artan DA seviyelerine yol açar [76].

İnsan dokularında MAO ekspresyonunu incelemek için mevcut yöntemler yıllar içinde gelişmiştir. Bu gelişmeler, MAO'nun hem beyindeki dağılımı hem de daha yakın zamanlarda SSS'ye ait olmayan dokulardaki lokalizasyonu hakkında bilinenleri etkilemiştir. İnsan MAO enzimlerinin dağılımına ilişkin erken çalışmalar, MAO-A (yani NE ve 5-HT) ve MAO-B (PEA) için tercih edilen substratları kullanarak, ham doku veya hücre homojenatlarındaki enzim aktivitelerinin ölçümüne dayanıyordu. Bu yaklaşım, plasenta ve cilt fibroblastlarının yalnızca MAO-A içerdiğine dair ilk kanıtı sağladı. Trombositler ve kan lenfositleri MAO-B içerirken [77], eritrositler MAO etkinliğinden yoksundur. Her iki enzim de diğer birçok dokuda bulunur, ancak rapor edilen her izoenzimin nisbi aktiviteleri dokular arasında değişiklik gösterir ve ilgili çalışmaya da bağlıdır. Yetişkinlerde MAO-A'nın en büyük aktiviteleri plasenta ve karaciğerde bulunur, bunu böbrek ve böbrek üstü bezi takip eder, bunu sırasıyla kalp, akciğer ve bağırsak takip eder. Substrat olarak PEA kullanıldığında, MAO-A ve MAO-B seviyelerinin benzer olduğu iskelet kası dışında, MAO-B aktivitelerinin genellikle tüm dokularda daha düşük olduğu bulunmuştur.

Gerçekten de, çoğu periferik doku, beyindeki durumun aksine, MAO-B aktivitesinden daha fazla MAO-A içeriyor gibi görünmektedir[78] .

Çeşitli kanıtlar MAO-A'nın UD patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bunlardan birincisi, suisid sonucu ölen hastaların beyin hipotalamik bölgesinde MAO-A aktivitesinde önemli bir artış bulunmuş olmasıdır. Bu artış depresyonu olan ve suisid sonucu ölen hastalarda daha belirgin bulunmuştur [79]. İkincisi, MAO inhibitörlerinin UD tedavisinde etkili olduğunun bulunmasıdır. Bir diğer sebep ise serotonin ve norepinefrin metabolizmasında etkin olan MAO-A'nın bu nedenle UD'nin patogeneğinde önemli bir rol oynayacağı ihtimalidir [80].

MAO-A gen polimorfizmleri ile bipolar bozukluk duygudurum bozuklukları majör depresyon panik bozukluğu obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve kötü muamele gören çocuklarda şiddet arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir [81-83].

Bipolar bozukluk için özellikle ilgi çekici olan X kromozomu üzerindeki bir aday gen, MAO-A genidir, çünkü bu MAO izozimi, nörotransmitterlerin norepinefrin, epinefrin, dopamin ve serotoninin bozulmasında önemli bir rol oynar. Aslında, çeşitli çalışmalar duygudurum bozukluklarında serotonerjik nörotransmisyonunda anormallikler olduğunu göstermiştir [81].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na 2021 Ocak-Haziran ayları arasında başvuran DSM- 5 ölçütlerine göre BD tanısı almış 40 hasta ve UD tanısı almış 50 hasta dahil edilmiştir. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş, gönüllülük esasına göre çalışmaya alınmış ve hastalara Aydınlatılmış Onam Formu imzalatılmıştır.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 03.09.2020 tarih ve 192 protokol numarası ile izin alınmıştır. Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.17.012 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların sosyodemografik verileri tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu ile kayıt altına alınmış olup, psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran veya psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören DSM-5 tanı kriterleri baz alınarak BB depresif dönem ve UD tanılı hastalar değerlendirilmiştir.

Katılımcılara sosyodemografik veri formu ve Klinik Global İzlem Ölçeği (KGI), Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADDÖ) uygulanmıştır.

3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

- 1- Bipolar duygudurum bozukluğu depresif dönemde veya unipolar depresyon tanısı almış olmak
- 2-18-65 yaş arasında olmak
- 3-Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
- 4-Onay verebilecek yeterlilikte olmak
- 5- Kişilik ya da mental durumu etkileyecek psikiyatri dışı organik ya da sistemik bir rahatsızlığı olmaması

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARİÇ BIRAKILMA) ÖLÇÜTLERİ

- 1- Komorbid psikiyatrik rahatsızlığı hastalar
- 2- Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastalar
- 3-18 yaş altında ve 65 yaş üstünde olma
- 4- Gebe olma
- 5- Şiddetli Kranial travması olan hastalar
- 6- Karaciğer, kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar
- 7- Mental retardasyonu olan hastalar
- 8- Herhangi bir nedenle aktif enfeksiyonu olan hastalar

3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Hastaların sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek amacıyla çalışma için hazırlanan bu form; hastaların yaşını, cinsiyetini, medeni durumunu, eğitim ve çalışma durumunu, intihar girişimi ve hastaneye yatış öyküsünü, alkol-madde kullanımını, ilaç uyumunu, atak sayısı ve atakların özelliklerini, hastalığın başlangıç yaşını içerir. Bu veriler hasta, hasta yakınları ve hastane kayıtlarından yararlanılarak temin edilmiştir.

3.4.2. KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGİ)

Hastalığın şiddeti, hastanın tedaviye ne ölçüde cevap verdiği ve tedaviye uyumunu değerlendiren bir ölçektir. Herhangi bir hastalığın şiddeti ile hastalık belirtilerindeki düzelmeyi genel olarak değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Ölçeği kullanan klinisyen, sözkonusu hastalıkla ilgili bilgi ve deneyimlerinin ışığında, hastalığın şiddeti ile belirtilerdeki düzelmenin derecesini, 1'den 7'ye uzanan Likert tipi bir derecelendirme üzerinde (1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta) değerlendirir. Bu ölçek tüm psikiyatri hastalıklarında ve tüm yaş gruplarında hastalığın klinik değerlendirmesi için uygulanabilir [84].

3.4.3. MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (MADDÖ)

Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ), 1979 yılında depresif semptomların şiddetini ölçmek amacıyla majör depresif bozukluğu olan hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. MADDÖ, psikofarmakolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçek; belirgin üzüntü, ifade edilen üzüntü, içsel gerginlik, uyku azalması, iştah azalması, konsantrasyon güçlüğü, yorgunluk, hissetme yetersizliği, karamsar düşünceler, intihar düşünceleri olmak üzere toplam 10 maddeden oluşmakta ve 0-6 arasında derecelenmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 2002 yılında Torun ve ark. tarafından yapılmıştır. MADDÖ'nün Türkçe versiyonunun hafif, orta ve belirgin şiddetteki depresyon için kesme noktaları sırasıyla 9 <, 29< ve 36 < olarak belirlenmiştir [85].

3.5. KAN ÜRÜNLERİ, DEĞİŞKENLERİN ÖLÇÜMÜ ve HESAPLANMASI

3.5.1. MONOAMİN OKSİDAZ DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Katılımcılardan 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri 08:00 toplandı. Alınan kan örnekleri 10 dakika süre ile 3000 rpm hızda santrifüj edilerek serumları ayrılarak elde edilen serum örnekleri çalışılınca kadar -80 °C 'de muhafaza edildi. Çalışma günü serum örnekleri eritilerek MAO-A düzeyleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalına ait laboratuvarlarda ELİSA yöntemi ile ticari kit kullanılarak ölçümü yapıldı.

3.6. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İstatiksel analiz SPSS 24.0 for Windows (SPSS, Inc.;Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), mean (ortalama), standart sapma (SS), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uyduğu yerlerde parametrik testler (bağımsız gruplarda t testi ve ANOVA testi) ile normal dağılıma uymadığı yerlerde ise nonparametrik testler (Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK BULGULARI

İki grup arasında yaş ortalaması, cinsiyet, toplam eğitim süresi, medeni durum, kiminle yaşadığı, gelir durumu, çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışmaya katılan hasta gruplarının sosyodemografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 7:Unipolar ve bipolar depresyon hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Unipolar (N=50)	Bipolar (N=40)	
	Ortanca (%25-75)	Ortanca (%25-75)	p
Yaş	37,52 (± 10,59)	33,62 (± 10,28)	,083
Eğitim (yıl)	11 (5-15)	8 (5-15)	,598
	N (%)	N (%)	
Cinsiyet			
Kadın	32 (64)	22 (55)	,397
Erkek	18 (36)	18 (45)	
Yaşadığı yer			
Kentsel	34 (68,0)	33 (82,5)	,148
Kırsal	16 (32,0)	7 (17,5)	
Kiminle yaşıyor			
Ailesi ile	49 (98)	38 (95)	,583
Yalnız	1 (2)	2 (5)	
Medeni durum			
Bekar	17 (34)	15 (37,5)	,444
Evli	31(62)	21 (52,5)	
Boşanmış/ayrılı/dul	2 (4)	4 (10)	
Gelir düzeyi			
Asgari ücret ve altı	29 (58)	28 (70)	,240
Asgari ücret üstü	21 (42)	12 (30)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	20 (40)	10 (25)	,134
Çalışmıyor	30 (60)	30 (75)	

4.2. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUPLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRIRMASI

Çalışmaya katılan hasta gruplarının klinik özellikleri ve psikiyatrik özgeçmişleri ile ilgili veriler Tablo'2 de gösterilmiştir.

BD tanılı hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı $23,10 \pm 8,09$ olarak, unipolar depresyon tanılı hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşları ise $29,8 (\pm 9,77)$ olarak bulundu. Hasta grupları arasında hastalık başlangıç yaşında BD hastalarında daha erken başlangıç lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p: ,001$). BD tanılı hastaların ortalama tedavi süresi 8 (4-11) bulunup, UD tanılı hastaların ortalama tedavi süresi 3,50 (0-10) bulunarak istatistiksel olarak BD hastalarında daha uzun tedavi süresi şeklinde anlamlı bulundu ($p: ,001$). BD tanılı hastaların ortalama depresif atak sayısı 6,77 ($\pm 3,63$) , unipolar depresyon tanılı hastaların ortalama depresif atak sayısı 3,24 ($\pm 2,73$) bulunarak istatistiksel olarak BD hastalarında daha fazla depresif atak görüldüğü anlamlı bulundu ($p: ,001$).

Yatış sayısı (BD'de 1,7 ($\pm 2,06$), UD'de 0,3 ($\pm 0,61$) olmak üzere ($p: ,001$)), ailede duygudurum bozukluğu olması ($p: ,001$), intihar girişimi ($p: ,005$), tedavi ($p: <,001$) ve mevsimsel döngüde ($p: ,001$) istatistiksel olarak BD'da UD'e göre daha fazla olacak şeklinde diğer anlamlı bulunan klinik özelliklerdir.

Hasta grupları arasında yapılan klinik özelliklerde hastalık süresi, psikotik özelliğin olup olmaması ve sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 8: Çalışmaya katılan hasta gruplarının klinik özellikleri

	Unipolar (N=50)	Bipolar (N=40)	
	Ortanca (%25-75)	Ortanca (%25-75)	p
Hastalık süresi (yıl)	5,50 (1-10,75)	9,00 (6,25-11,75)	,091
Tedavi süresi (yıl)	3,50 (0-10)	8 (4-11)	,001**
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Hastalık-başlangıç yaşı(yıl)	29,8 (±9,77)	23,10 (±8,09)	,001**
Depresif atak sayısı	3,24 (± 2,73)	6,77 (±3,63)	<,001**
Yatış sayısı	0,3 (±0,61)	1,7 (±2,06)	<,001**
	N (%)	N (%)	
Ailede DD			
Var	5 (10)	17 (42,5)	<,001**
Yok	45 (90)	23 (57,5)	
Psikotik özellik			
Var	8 (16)	13 (32,5)	,066
Yok	42 (84)	27 (67,5)	
Mevsimsellik			
Var	2 (4)	14 (35)	<,001**
Yok	48 (96)	26 (65)	
Ataklar arasında remisyon			
Tam	18 (36)	10 (25)	,263
Kısmi	32 (64)	30 (75)	
İntihar girişimi			
Var	8 (16)	17 (42,5)	,005*
Yok	42 (84)	23 (57,5)	
Sigara			
Evet	33 (66)	27 (67,5)	,881
Hayır	17 (34)	13 (32,5)	
Tedavi			
DDD	0 (0)	3 (7,5)	<,001*
AD	33 (66)	1 (2,5)	
DDD+AD	6 (12)	14 (35)	
DDD+AP	1 (2)	12 (30)	
AD+AP	10 (20)	10 (25)	

4.3. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUPLARININ ÖLÇEK PUAN ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta gruplarının ölçek puanlarının ortalamaları Tablo 3'te gösterildi. Hasta grupları arasında MADDÖ toplam puanının ortalaması, KGİ-S toplam puanlarının ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$).

Gruplar arasında MADDÖ puanları; unipolar depresif hecmdeki hastalarda $31,708 \pm 6,46$, bipolar depresyon hecmdeki hastalarında $31,80 \pm 4,59$ olarak hesaplandı. Hasta grupları KGİ-S hastalık şiddeti puanlarına göre incelendiğinde unipolar depresif hecme hastalarında 5(4-6), bipolar depresif hecmdeki hastalarında 5(4-6) bulunarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 9:Unipolar ve bipolar depresyon hastalarının MADDÖ ve KGİ skorlarının karşılaştırılması

	Unipolar (N=50)	Bipolar (N=40)	
	Ort±SS	Ort±SS	p
MADRS	31,78±6,46	31,80±4,59	,987
	Ortanca (%25-75)	Ortanca (%25-75)	
KGİ	5 (4-6)	5 (4-5)	,372

4.4. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUPLARININ MAO-A DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta gruplarının MAO-A düzeyleri tablo 4 te gösterirdi. unipolar depresif hecmde olan hastaların MAO-A düzeyi $13,68(11,73-32,84)$ ng/ml olarak; bipolar depresyon hecmde olan hastaların MAO-A düzeyleri ise $12,18(10,04-24,55)$ ng/ml olarak bulunup gruplar arasında istatistiksel anlamda anlamlı bir fark bulunamadı($p>0,05$).

Tablo 10. Unipolar ve bipolar depresyon hastalarının MAO-A düzeylerinin karşılaştırılması

	Unipolar (N=50)	Bipolar (N=40)	
	Ortanca (%25-75)	Ortanca (%25-75)	p
MAO-A düzeyi	13,68 (11,73-32,84)	12,18 (10,04-24,55)	,079

Unipolar depresyon hastalarında MAO-A düzeylerinin cinsiyet ve sigara kullanımına göre karşılaştırması tablo 5 te göstermiştir.

Unipolar depresyon hasta grubunda kadın cinsiyet 32, erkek cinsiyetten ise 18 hasta çalışmaya katılmıştır. Çalışmaya katılan unipolar depresyon kadın hastaların

MAO-A düzeyleri 13,83(11,80-34,15) ng/ml; erkek hastaların MAO-A düzeyleri ise 13,68(11,21-22,52)ng/ml bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sigara kullanan unipolar depresyon hastaların MAO-A düzeyi 13,21(11,81-28,16) ng/ml; sigara kullanmayan unipolar depresyon hastalarında ise 14,74(10,98-36,21) ng/ml bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Unipolar depresyon hasta grubunda psikotik özellik, mevsimsellik ve intihar girişimi mevcut olan hasta sayısı az olduğundan dolayı MAO-A düzey karşılaştırılması istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 11. Unipolar depresyon hastalarında MAO-A düzeylerinin karşılaştırması

	MAO-A	
	Ortanca (%25-75)	P
Cinsiyet		
Kadın (N=32)	13,83 (11,80-34,15)	,402
Erkek (N=18)	13,68 (11,21-22,52)	
Sigara		
Evet (N=33)	13,21 (11,81-28,16)	,630
Hayır (N=17)	14,74 (10,98-36,21)	

Bipolar depresyon hasta grubunda MAO-A düzeyinin cinsiyet, sigara, psikotik özellik mevsimsellik ve intihar girişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değer bulunmadığı tablo 6 da gösterirmiştir.

Bipolar depresyon hasta grubunda kadın cinsiyetten 22, erkek cinsiyetten ise 18 kişi çalışmaya dahil olmuştur. Çalışmaya katılan BD kadın hastaların MAO-A düzeyleri 12,55(10,68-18,08)ng/ml; erkek hastaların MAO-A düzeyleri ise 11,69(9,11-26,87)ng/ml bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sigara kullanan bipolar depresyon hastaların MAO-A düzeyi 11,43(9,42-24,57)ng/ml; sigara kullanmayan bipolar depresyon hastalarında ise 13,13(11,38-22,26)ng/ml bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Bipolar depresyon hasta grubunda psikotik özellik gösteren hastaların sayısı 13 olmakla beraber MAO-A düzeylerinin ortanca değeri 17,57(11,30-25,67) ng/ml, psikotik özelliği olmayan bipolar depresyon hasta sayısı 27 olup ortanca MAO-A değeri 11,43(10,01-24,48) ng/ml bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bipolar depresyon hasta grubunda mevsimsel özellik gösteren hasta sayısı 14 olup ortanca MAO-A düzeyleri 12,55(9,97-24,63)ng/ml; mevsimsel özellik göstermeyen hasta sayısı ise 26 olmakla beraber ortanca MAO-A düzeyleri 12,10(9,94-21,76)ng/ml bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bipolar depresyon hasta grubunda intihar girişimi olan hasta sayısı 17 olup ortanca MAO-A düzeyleri 12,08(10,36-24,64) ng/ml, intihar girişimi olmayan hasta sayısı ise 23 olarak bulunup ortanca MAO-A düzeyi ise 12,28(10,01-24,57) ng/ml bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Tablo 12: Bipolar depresyon hastalarında MAO-A düzeylerinin karşılaştırması

	MAO-A	
	Ortanca (%25-75)	P
Cinsiyet		
Kadın (N=22)	12,55 (10,68-18,08)	,967
Erkek (N=18)	11,69 (9,11-26,87)	
Sigara		
Evet (N=27)	11,43 (9,42-24,57)	,170
Hayır (N=13)	13,13 (11,38-22,26)	
Psikotik özellik		
Var (N=13)	17,57 (11,30-25,67)	,207
Yok (N=27)	11,43 (10,01-24,48)	
Mevsimsellik		
Var (N=14)	12,55 (9,97-24,63)	,843
Yok (N=26)	12,10 (9,94-21,76)	
İntihar girişimi		

Var (N=17)	12,08 (10,36-24,65)	,642
Yok (N=23)	12,28 (10,01-24,57)	

4.5. GRUPLARIN MAO-A DÜZEYLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KORELASYONU

Gruplar arasında MAO-A düzeyi; hastalık süresi, tedavi süresi, atak sayısı, yatış sayısı, KGİ, MADDÖ puanları açısından karşılaştırmıştır. Bipolar hastalarda atak sayısı, yatış sayısı, KGİ puanları ile MAO-A düzeyleri arasında anlamlı ve çok güçlü ilişki saptanırken, tedavi süresi ve MAO-A düzeyi arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Unipolar depresyon olan hastalarda ise KGİ puanları ve MAO-A düzeyi arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 13: Grupların MAO-A düzeyleri ve klinik özelliklerin korelasyonu

	MAO-A			
	Unipolar (N=50)		Bipolar (N=40)	
	r	P	r	p
Hastalık süresi	-,070	,628	,173	,285
Tedavi süresi	-,053	,713	,330	,038*
Atak sayısı	,089	,538	,541	,000**
Yatış sayısı	,165	,253	,561	,000**
KGİ	,304	,032*	,522	,001**
MADDÖ	,033	,817	,260	,105

5. TARTIŞMA

BD ve UD tanısı olan hastalarında MAO-A enzim aktivitesini karşılaştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda örneklemin MAO-A enzim aktivitesi arasındaki farklılıklar sosyodemografik ve klinik veriler eşliğinde klinik yansımalarının tartışılması hedeflenmiştir.

5.1. HASTA GRUPLARI ARASINDA SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN TARTIŞILMASI

Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Van de velde ve arkadaşlarının 2010 yılında 23 Avrupa ülkesinde 36752 katılımcıyla yaptıkları bir çalışmada kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre ortalama iki kat fazla depresyon görüldüğü ve kadınların erkeklerden daha yüksek düzeyde depresyon bildirdiğine dair epidemiyolojik bulguyu ve genel olarak bu cinsiyet farkının oldukça önemli olduğunu doğrulamaktadır [86]. Bizim çalışmamızda da kadın hasta sayısı daha fazla olduğu görüldü. Bunun sebebi kadın cinsiyetin duygudurum bozukluğu açısından daha yüksek risk taşıması olabilir.

BD'li hastaların ilk depresif atak başlama yaşı birçok çalışmada UD'nin başlanma yaşından daha erken olduğu bulunmuştur [87, 88]. Akiskal ve arkadaşları ise 25 yaşından önce başlayan depresif atağının BB için bir yordayıcısı olduğu belirtilmiştir [89]. Çalışmamızda BD'de ilk depresyon atağı görülme yaşı bu çalışmalarla uyumlu olarak 23,1 şeklinde bulunmuştur. UD' ki ilk depresif atak yaşı ise 29,8 şeklinde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda BD'nin ilk atak yaşı ile UD'nin ilk atak yaşına göre daha erken olup, her iki hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu fark, BD'de genetik geçişin daha yüksek olması ve hastalığın daha erken yaşlarda başlaması ile açıklanabilir.

Genel olarak kötü sosyoekonomik düzeyi olan insanların cinsiyet ayrımına bakılmaksızın, daha yüksek gelir ve eğitim yılına sahip olanlara göre UD atak açısından risk altında oldukları birçok çalışmada olduğu gibi Van de velde ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır [86]. BD atağın sosyoekonomik düzeyi daha yüksek bireylerde sık görüldüğünü bildiren yayınlarda bulunmaktadır [90, 91].

Çalışmamızda grupların büyük bölümünün gelir düzeyinin asgari ücret veya asgari ücretin altında olduğu görülmüştür. Hastalarda sosyoekonomik düzeyin düşük olmasında atakların şiddetli ve sık olmasının hem hastaların hem de bakım veren yakınlarının işlevselliğinin bozulması ihtimalinin etkili olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde UD'e göre BD döneminde intihar düşüncesi ve girişimin daha sık olduğunu bildiren birçok çalışma karşımıza çıkar [92] ve olguların yaklaşık %15-19 u intihar sonucu yaşamını yitirdiklerini bildirirler [6, 45]. BB ve UD hastalarının suisid girişimi açısından önemli hastalıklardır ve suisid girişimi, tedavi başarısının önemli belirteçidir. Çalışmamızda da her iki grup arasında literatüre uyumlu olarak BD hasta grubunda daha fazla suisid girişimi olmasıyla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu durum BD hasta grubunun geçmişte daha şiddetli ve daha sık depresyon dönemleri yaşamış olabileceğine yorumlanabilir.

Kupfer ve arkadaşlarının 2002'de, Mithcell ve arkadaşlarının ise 2001'de yaptığı çalışmalarda BD tanısı alan hastaların UD tanılı hastalara göre daha fazla sayıda hastane yatışının olduğu gösterilmiştir[92, 93]. Bunun yanında UD tanılı hastaların BD'e göre daha fazla sayıda hastanede yattığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır[94, 95]. Bizim çalışmamızda BD hastalarının anlamlı olarak UD'e göre daha fazla sayıda hastaneye yatışı olduğu görülmüştür. Bu durum BD hasta grubunda tedavi uyumunun daha zayıf olması, iç görü zayıflığı, atakların daha şiddetli ve sık olmasıyla ilişkili olabilir.

Depresif atak sırasında psikotik özelliklerin olmasının BB açısından yordayıcı olduğuna ve BD ataklarında UD ataklarına göre daha sıklıkla psikotik belirtilerin görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur [90, 96]. Çalışmamızda her iki grup arasında psikotik özellik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen BD hastalarında daha fazla sayıda psikotik belirti görülmüştür.

BD'da ailesel geçiş daha fazladır. Birinci derece yakınlarında duygudurum bozukluğu görülme oranı bipolar tanılı hastalara normal popülasyonun ortalama 8-10 katı olarak ifade edilmektedir. UD hastalarının akrabalarında ise normal popülasyondan birkaç kat fazladır. Yapılan ikiz çalışmalarda ise eş hastalanma oranı bipolar tanılı hastaların UD tanılı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur [40].

Çalışmamıza katılan hasta grupları arasındaki aile öyküsü BD grubunda %42.5, UD'de ise %10 olarak bulunarak istatistiksel olarak bipolar hasta grubunda daha fazla ailesel geçiş olması bakımından anlamlı bulunmuştur. BD hastaların ailesel geçiş oranı literatüre uyumlu olarak bulunmasına rağmen, UD hasta grubunda literatüre düşük bulunması çalışmaya katılan hasta sayısının diğer çalışmaya katılım sayılarından az olması ile ilişkili olabilir.

UD'de daha az oranda psikotik belirtilerin olması nedeniyle antidepresan mono tedavisinden başarılı bir şekilde cevap alınabilirken, BD'de; psikotik belirtilerin fazlalığı ve tek kutuplu özellikte olmaması nedeniyle antidepresan mono tedavisinin kullanılması hem yeterli etkiyi göstermemekte hem de manik-hipomanik atağa sebep olabilmektedir. Bundan dolayı BD tedavisinde çoğunlukla antipsikotik ile duygudurum dengeleyicilerden faydalanılmaktadır. Çalışmamızda da UD tanılı hastaların antidepresanlar monoterapisi daha yüksek oranda kullanılmaktayken, BD grubunda ise antipsikotik, duygudurum düzenleyicileri ve kombine tedavilerin daha fazla kullanıldığı görülmektedir. Birçok çalışmada da BD tedavisinde duygudurum dengeleyicilerinin antipsikotik ve antidepresanlarla kombine edildiği bildirirmiştir [97].

5.2. HASTA GRUPLARI ARASINDA ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar arasında MAO-A düzeyi; hastalık süresi, tedavi süresi, atak sayısı, yatış sayısı, KGİ, MADRS puanları açısından karşılaştırılmıştır. Bipolar hastalarda atak sayısı, yatış sayısı, KGİ puanları ile MAO-A düzeyleri arasından anlamlı ve çok güçlü ilişki saptanırken, tedavi süresi ve MAO-A düzeyi arasında pozitif yönlü güçlü bir ilişki saptanmıştır. UD tanısına sahip hastalarda ise KGİ puanları ve MAO-A düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde MAO-A düzeylerinin BD ve UD arasında ayırım sağlamaktan ziyade bu hasta grupları içerisinde klinik gidiş ile ilgili öngördürücü olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

BB tanısı olan hastaların yaşam boyu UD tanısı olan hastalara göre daha sık depresif atak geçirdiği Roy-Byrne ve arkadaşlarının duygudurum bozukluğu tanılı hastalarda yaptıkları boylamsal bir çalışmada gösterilmiştir. Bununla beraber BD ve UD atak şiddetleri arasında herhangi anlamlı fark gösterilmemiştir [98]. UD atağının daha şiddetli olduğu söyleyen çalışmalarda mevcuttur [92]. Çalışmamızda her iki grup arasında depresif atak sıklığı açısından BD lehine anlamlı bir fark tespit edilmiş olup, son 48 saat içerisinde depresyon şiddetini belirlemek ve takipte kullanmak için değerlendirilen MADDÖ ölçek değerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. MADDÖ skorlarına göre gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde orta düzey depresyonda oldukları belirlenmiştir. Depresif atak sıklığının BD’de daha yüksek oranda saptanmış olmasının bu gruptaki hastalarda daha sık duygudurum dalgalanmaları ve mevsimsel geçiş etkilerinin daha yüksek olmasının etkili olabileceğini düşündük.

5.3. HASTA GRUPLARI ARASINDA KAN MAO-A DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tip A monoamin oksidaz (MAO-A), serotonin, norepinefrin ve dopamini katabolize eder ve nöropsikiyatrik bozuklukların başlangıcında, ilerlemesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynar. Depresif bozukluklarda MAO-A ekspresyonundaki artış ve beyindeki serotonin ve norepinefrin düzeylerindeki azalma başlıca patojenik faktörler olarak öne sürülmektedir. MAO-A geninin fonksiyonel polimorfizmi ve serotonin sinyal yolundaki genler depresyon ile ilişkilidir. MAO-A eksikliği olan insanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda MAO-A ve serotoninin; beyin yapısının doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimini düzenlediği gösterirmiştir. Yetişkin bireylerin hipokampusundaki bozulmuş nörogenez, depresyonun "yetişkin nörogenezi" hipotezi olarak öne sürülmüştür. MAO-A, beyin gelişimi ve olgunlaşma aşamalarında strese duyarlılığı düzenler ve erken aşamada gen-çevresel faktörlerin etkileşimi, yetişkinlikte depresif davranışların başlangıcını düzenler. Diğer taraftan çevresel faktörler, epigenetik düzenleme ile MAO-A ekspresyonunu etkiler [99].

Beyindeki MAO-A seviyesi doğumdan önce belirlenir ve MAO-A ve onun ana substratı 5-HT, nöronal mimari gelişimini düzenler [100]. MAO-B sadece doğum sonrası aşamada ortaya çıkar ve yaşla birlikte artar [11] ve artan MAO-B

oksidatif stresi artırır ve yaşa bağlı nörodejenerasyonu indükler. Bu iki MAO tipi sırasıyla farklı gelişim aşamalarında beyin fonksiyonlarında yer alır [101]. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), yetişkin nöroenezinde rol oynar ve eksikliği UD ve ilgili duygudurum bozukluklarında patojenik bir faktördür. MAO inhibitörleri BDNF ekspresyonunu indükler ve antidepresan aktivite gösterir. Beyindeki monoamin seviyelerinin düzenlenmesi motor, algısal ve bilişsel işlevler, ruh hali ve duygu modülasyonu için kritik öneme sahiptir [99].

MAO-A, nöropsikiyatrik bozukluklar, saldırganlık, panik bozukluklar, antisosyal davranışlar, majör depresif bozukluk (MDD), BD, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) dahil olmak üzere davranışsal özelliklerle ilişkilidir [102-104].

Çalışmamızda UD hecmeye olan hastaların MAO-A düzeyi 13,68(11,73-32,84) olarak; BD hecmeye olan hastaların MAO-A düzeyleri ise 12,18(10,04-24,55) olarak bulunup gruplar arasında istatistiksel anlamda anlamlı bir fark bulunamadı. UD ve BD arasında MAO-A düzeyini karşılaştıran yakın zamanlı çalışmalara denk gelmemekle birlikte tek başına nörotransmitter düzeyini incelemek yerine total vücut katekolamin miktarının (üriner katekolamin ve metabolitlerinin miktarı) daha fazla bilgi sağlayabileceği ve norepinefrin ile epinefrin düzeylerinin UD ve BD'nin ayırımında kullanılabileceği önerilmiştir [105, 106]. Meyer ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada UD sırasında MAO-A düzeyinin artmasının monoamin düşmesine yol açtığı belirtilmektedir. Bu çalışmada UD hastalarında MAO-A düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum katekolamin düzeyindeki farklılıkların MAO-A düzeyi ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [10]. Yapılan bir diğer çalışmada ise çalışmada depresyon hastaları ve kontrol grubunda MAO-A aktivitesi yönünden anlamlı fark bulunmamıştır [107]. Demans, depresyon ve kontrol grubunun olduğu geriatrik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise MAO-A aktivitesinin depresyon hastalarında kontrol hasta grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur [108].

MAO-A seviyesi, beyindeki MAO-A aktivitesi ile yüksek oranda ilişkilidir ve prefrontal korteks (PFK) ve anterior singulat korteksteki (ASK) MAO-A seviyesinin erken başlangıçlı UD araştıran üç çalışmada %25-40 oranında arttığı belirtilmektedir

[10, 109, 110]. Çalışmamızda gruplar arasında MAO-A düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte kontrol grubuyla karşılaştırma yapılamadığından normal bireylere göre düzey farklılığı belirlenememiştir. Çalışmamıza alınan hasta gruplarının depresif dönemde olması ve örneklemimizin küçük olması MAO-A düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamasına etki etmiş olabilir.

Çalışmamızda her iki hasta grubunda da kadın erkek cinsiyetler arasında MAO-A enzim aktivitesi açısından fark bulunmamıştır. Revere ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BD'li kadınlar, kontrol grubuna göre daha yüksek MAO düzeyine sahipken, BD'li erkeklerin kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur [111]. Literatürde MAO-A enzim aktivitesini cinsiyetler arasında karşılaştıran yakın zamanlı bir çalışmaya denk gelinmemiştir. Çalışmamız bu yönüyle alanyazına katkı sunar mahiyetindedir.

Çalışmamızda UD ve BD grupları arasında sigara içiciliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sigara içenlerde beyin MAO-A ve MAO-B düzeyinin düşük olduğu belirtilmektedir. Bu durum klinik çalışmalarda deneklerin sigara içme durumunu kontrol etmenin ve raporlamanın önemini pekiştirmektedir [112]. Şizofreni hastalarında MAO-A aktivitesi üzerinde sigaranın anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur [113]. Literatürde sigara içmenin UD ve BD hastalarından MAO-A aktivitesi üzerindeki etkisi olduğu belirtilse de çalışmamız bu sonuçla çelişmektedir. Bunun sebebi örneklemimizin küçük olması ve çalışmamızın boylamsal olmaması, görüşme çizelgelerinin hastalar tarafından doldurulması olabilir.

Bizim çalışmamızda psikotik özellik gösteren ve göstermeyen bipolar hasta grubunda MAO-A enzim düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde yer alan bir çalışmada ise MAO-A düzeylerinin şizofreni hasta grubunda kontrol hastalarına göre daha düşük olduğu bulunmuştur [113]. MAO-A enziminin serotonin noradrenalin ve dopamin üzerine etkisi olduğu bilinmekle birlikte dopamin üzerine MAO-B'nin de etkisi olduğu bilinmektedir. Psikotik özelliklerin dopamin düzeyleri ile daha yüksek düzeyde ilişkisi olduğu düşünüldüğünde sonuçlardaki farklılığın MAO-B düzeyleri ile de ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda UD ve BD'li hasta grubunda MAO-A düzeyleri açısından, suisid girişimi olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Literatür taramamızda BD'li hasta grubunda daha önce kan MAO-A düzeyleri ile suisid girişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmaya rastlanılamamıştır. Sherif, F ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada suisid sonrası ölen hastalarda beynin hipotalamik bölgesinde MAO-A aktivitesinde önemli bir artış bulunmuştur. Bu artışın depresyonu olan ve suisid sonucu ölen hastalarda daha belirgin bulunduğu belirtilmiştir [79]. Çalışmamızda literatürden ayrı bir sonuca varılmasına, örneklemimizin küçük olması ve çalışmamızın kesitsel olması yol açmış olabilir.



6. KISITLILIKLAR

1. Çalışmamızın örneklem sayısının az olması bazı parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farkın saptanmamasına yol açmış olabilir.
2. Çalışmamıza sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmemiş olması sonuçlarımızı karşılaştırma açısından kısıtlılığa yol açmıştır.
3. Çalışmamız COVID-19 pandemisinin aktif olarak devam ettiği bir süreçte gerçekleştirilmiştir. Bu süreçte hastaların kapalı ortamlarda daha uzun vakit geçirmeleri belirtilerin şiddetlenmesine ve uyguladığımız klinik ölçeklerin puanını yükseltmiş olabilir.
4. Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, nedensellik ilişkisini açıklamayı güçleştirmektedir. Nedensellik ilişkisinin değerlendirilebilmesi için boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
5. Hastaların tedavi alıyor olması MAO-A düzeyini etkilemiş olabileceğinden tedavi almamış ilk depresif atakta olan hasta grubu üzerinden çalışmaya gerek duyulabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza DSM-V kriterlerine göre tanı konmuş 50 UD ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 BD hastası dahil edilmiştir. Katılımcıların benzer aile özelliklerine, sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeylere sahip oldukları görülmüştür.
2. Çalışmamızda grupların büyük bölümünün gelir düzeyinin asgari ücret veya asgari ücretin altında olduğu görülmüştür. Hastalarda sosyoekonomik düzeyin düşük olmasında atakların şiddetli ve sık olmasının hem hastaların hem de bakım veren yakınlarının işlevselliğini bozmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.
3. UD hecmde olan hastaların MAO-A düzeyi ile BD hecmde olan hastaların MAO-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
4. Gruplar arasında MAO-A düzeyi; cinsiyet, sigara kullanımı, intihar girişimi, psikotik özellik, hastalık süresi, atak sayısı, yatış sayısı, KGİ, MADDÖ puanları açısından karşılaştırmıştır. BD’de atak sayısı, yatış sayısı, KGİ puanları ile MAO-A düzeyleri arasından anlamlı ve çok güçlü ilişki saptanmıştır. UD tanısına sahip hastalarda ise KGİ puanları ve MAO-A düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.
5. Çalışmamızda MAO-A düzeyi bakılan gruplar içinde tedavi altında olan hastalar da mevcuttur. Tedavi alan hastalarda MAO-A düzeyinin etkilenmesi olasılığından ötürü tedavi altında olmayan UD ve BD hastalarının dahil edildiği ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

6. Çalışmamızda UD ve BD grupları MAO-A düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. UD ve BD gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı geniş örneklemlili boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.



8-KAYNAKLAR

1. Vigo, D., G. Thornicroft, and R. Atun, Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*, 2016. 3(2): p. 171-178.
2. Bauer, M. and A. Pfennig, Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*, 2005. 46: p. 8-13.
3. Eaton, W.W., et al., The burden of mental disorders. *Epidemiologic reviews*, 2008. 30(1): p. 1-14.
4. Reddy, M., *Depression: the disorder and the burden*. 2010, SAGE Publications Sage India: New Delhi, India.
5. Association, A.P., *Desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5®*. 2014: American Psychiatric Pub.
6. Sadock, B.J., Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 2007.
7. ÖZER, S., *Differential Diagnosis of Bipolar and Unipolar Disorder*. 2013. *Differential Diagnosis of Bipolar and Unipolar Disorder(Differential Diagnosis of Bipolar and Unipolar Disorder)*.
8. Finberg, J.P. and J.M. Rabey, Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. *Frontiers in pharmacology*, 2016. 7: p. 340.
9. Younger, W., et al., Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*, 2005. 30(9): p. 1719-1723.
10. Meyer, J.H., et al., Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Archives of general psychiatry*, 2006. 63(11): p. 1209-1216.
11. Fowler, J.S., et al., Monoamine oxidase: radiotracer development and human studies. *Methods*, 2002. 27(3): p. 263-277.
12. Miklowitz, D.J. and M.J. Gitlin, *Clinician's Guide to Bipolar Disorder: Integrating Pharmacology and Psychotherapy*. 2014: Guilford Publications.
13. Fountoulakis, K.N., *Bipolar disorder: an evidence-based guide to manic depression*. 2014: Springer.
14. Ben-Noun, L., What was the mental disease that afflicted King Saul? *Clinical Case Studies*, 2003. 2(4): p. 270-282.
15. Angst, J. and A. Marneros, Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders*, 2001. 67(1-3): p. 3-19.
16. Strakowski, S.M., M.P. DelBello, and C.M. Adler, *Bipolar Disorder in Youth: Presentation, Treatment and Neurobiology*. 2014: Oxford University Press.
17. Pini, S., et al., Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European Neuropsychopharmacology*, 2005. 15(4): p. 425-434.
18. Merikangas, K.R., et al., Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, 2007. 64(5): p. 543-552.
19. Marwaha, S., N. Sal, and P. Bebbington, Chapter 9: Bipolar disorder. *Mental health and wellbeing in England: Adult Psychiatric Morbidity Survey*, 2014.

20. Merikangas, K.R., et al., Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 2011. 68(3): p. 241-251.
21. Begley, C.E., et al., The lifetime cost of bipolar disorder in the US. *Pharmacoeconomics*, 2001. 19(5): p. 483-495.
22. Koyuncu, A., et al., Impact of obsessive-compulsive disorder comorbidity on the sociodemographic and clinical features of patients with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 2010. 51(3): p. 293-297.
23. Güleç, C. and E. Köroğlu, *Psikiyatri temel kitabı*. 1998: HYB.
24. Sobczak, S., A. Honig, and W. Riedel, Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. *Acta neuropsychiatrica*, 2000. 12(3): p. 69-72.
25. Sayin, A. and S. Aslan, Duygudurum bozuklukları ile huy, karakter ve kişilik ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2005. 16(4): p. 276-283.
26. Stringaris, A. and E. Youngstrom, Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2014. 53(6): p. 609-611.
27. Rice, J., et al., The familial transmission of bipolar illness. *Archives of general psychiatry*, 1987. 44(5): p. 441-447.
28. Mahmood, T. and T. Silverstone, Neuroendocrine challenge with a 5-H [T. sub. 1D] receptor agonist differentiates between two subtypes of bipolar disorder according to polarity of onset. *Journal of Psychopharmacology*, 2005. 19(1): p. 109-109.
29. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc, 2013. 21.
30. SM, S., *Stahl'in temel psikofarmakolojisi*. Alkın T (Çev. Ed.) İstanbul Tıp Kitapevi, 2015(s 79).
31. Kennedy, N., et al., Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from 35-year study. *Psychological Medicine*, 2005. 35(6): p. 855.
32. Stevens, L. and I. Rodin, *Psychiatry E-Book: An Illustrated Colour Text*. 2010: Elsevier Health Sciences.
33. Çelik, S.B., et al., Screening mixed depression and bipolarity in the postpartum period at a primary health care center. *Comprehensive psychiatry*, 2016. 71: p. 57-62.
34. Gökçen, O., Ö. Suzan, and Z.D. Şen, The Relationship Between Lifetime Hypomanic Symptoms and Activation Syndrome in Major Depressive Disorder. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2019. 30(1): p. 23.
35. Fagiolini, A., et al., Diagnosis, epidemiology and management of mixed states in bipolar disorder. *CNS drugs*, 2015. 29(9): p. 725-740.
36. Eroğlu, M.Z. and N. Özpoyraz, Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2010. 2(2): p. 206-236.
37. Maj, M., et al., *Bipolar disorder*. Vol. 15. 2003: John Wiley & Sons.
38. Suominen, K., et al., Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar disorders*, 2007. 9(7): p. 698-705.
39. Miura, T., et al., Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic

- review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2014. 1(5): p. 351-359.
40. Goodwin, F.K. and K.R. Jamison, Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Vol. 2. 2007: Oxford University Press.
 41. Stahl, S.M., Prescriber's Guide. 2017: Cambridge University Press.
 42. Geddes, J.R. and D.J. Miklowitz, Treatment of bipolar disorder. *The lancet*, 2013. 381(9878): p. 1672-1682.
 43. Prien, R.F., E.M. Caffey, and C.J. Klett, Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania: report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Archives of General Psychiatry*, 1972. 26(2): p. 146-153.
 44. Yatham, L.N., et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 2018. 20(2): p. 97-170.
 45. öztürk, o., ruh sağlığı ve bozuklukları. 2020(ankara).
 46. Canlı, D. and B. Karaşar, Predictors of Major Depressive Disorder: The Need for Social Approval and Self-Esteem. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2021. 22(1).
 47. Kesebir, S., Depresyon ve somatizasyon. *Klinik psikiyatri*, 2004. 1: p. 14-19.
 48. Albayrak, E.Ö. and M.E. Ceylan, Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 2004. 17(1): p. 27-33.
 49. Krishnan, V. and E.J. Nestler, The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008. 455(7215): p. 894-902.
 50. Çelik, F.H. and Ç. Hocaoglu, Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 2016. 6(1): p. 51-66.
 51. Bremner, J.D., et al., Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 2000. 157(1): p. 115-118.
 52. Duman, R.S. and L.M. Monteggia, A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, 2006. 59(12): p. 1116-1127.
 53. Capuron, L. and A.H. Miller, Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & therapeutics*, 2011. 130(2): p. 226-238.
 54. Saveanu, R.V. and C.B. Nemeroff, Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics*, 2012. 35(1): p. 51-71.
 55. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, Ruh sağlığı ve bozuklukları. 2014: Nobel Tıp Kitabevleri.
 56. Areán, P.A. and C.F. Reynolds III, The impact of psychosocial factors on late-life depression. *Biological Psychiatry*, 2005. 58(4): p. 277-282.
 57. Association, A.P., Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 2013: American Psychiatric Pub.
 58. Segal, Z.V., J.L. Pearson, and M.E. Thase, Challenges in preventing relapse in major depression: Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *Journal of affective disorders*, 2003. 77(2): p. 97-108.

59. Solomon, D.A., et al., Psychosocial impairment and recurrence of major depression. *Comprehensive psychiatry*, 2004. 45(6): p. 423-430.
60. Heu, U., et al., Aspects of additional psychiatric disorders in severe depression/melancholia: a comparison between suicides and controls and general pattern. *International journal of environmental research and public health*, 2018. 15(7): p. 1299.
61. Üstün, T.B., et al., Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry*, 2004. 184(5): p. 386-392.
62. Duric, V. and R.S. Duman, Depression and treatment response: dynamic interplay of signaling pathways and altered neural processes. *Cellular and molecular life sciences*, 2013. 70(1): p. 39-53.
63. Cipriani, A., et al., Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The lancet*, 2009. 373(9665): p. 746-758.
64. Little, A., Treatment-resistant depression. *American Family Physician*, 2009. 80(2): p. 167-172.
65. Rush, A.J., et al., Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report. *American Journal of Psychiatry*, 2006. 163(11): p. 1905-1917.
66. Gelenberg, A., et al., American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 2010. 167(Suppl 10): p. 9-118.
67. Beck, A.T., Cognitive therapy of depression: New perspectives. *Treatment of depression: Old controversies and new approaches*, 1983.
68. Cuijpers, P., et al., Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 2011. 168(6): p. 581-592.
69. Westfall, T.C. and D.P. Westfall, Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edn, ed Brunton LL, editor.(New York, NY: McGraw Hill, 2011: p. 171-218.
70. Jenner, P., Oxidative stress in Parkinson's disease. 2003.
71. Aluf, Y., et al., Alterations in striatal oxidative stress level produced by pharmacological manipulation of dopamine as shown by a novel synthetic marker molecule. *Neuropharmacology*, 2011. 61(1-2): p. 87-94.
72. Yu, P. and L. Hertz, Type A and B monoamine oxidase in glial cells in long-term culture. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 1983. 7(4-6): p. 687-690.
73. Levitt, P., J.E. Pintar, and X.O. Breakefield, Immunocytochemical demonstration of monoamine oxidase B in brain astrocytes and serotonergic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1982. 79(20): p. 6385-6389.
74. Westlund, K., et al., Localization of distinct monoamine oxidase A and monoamine oxidase B cell populations in human brainstem. *Neuroscience*, 1988. 25(2): p. 439-456.
75. Denney, R.M. and C.B. Denney, An update on the identity crisis of monoamine oxidase: new and old evidence for the independence of MAO A and B. *Pharmacology & therapeutics*, 1985. 30(3): p. 227-258.

76. Bell, S.C., K. De Boeck, and M.D. Amaral, New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacology & therapeutics*, 2015. 145: p. 19-34.
77. Breakefield, X., et al., Variations in MAO and NGF in cultured human skin fibroblasts. *Genetic Research Strategies in Psychobiology and Psychiatry*, 1981: p. 129-142.
78. Billett, E.E., Monoamine oxidase (MAO) in human peripheral tissues. *Neurotoxicology (Park Forest South)*, 2004. 25(1-2): p. 139-148.
79. Sherif, F., J. Marcusson, and L. Orelund, Brain gamma-aminobutyrate transaminase and monoamine oxidase activities in suicide victims. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1991. 241(3): p. 139-144.
80. Meltzer, H., Serotonergic dysfunction in depression. *The British Journal of Psychiatry*, 1989. 155(S8): p. 25-31.
81. Preisig, M., et al., Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms: results of a multicenter study. *American Journal of Psychiatry*, 2000. 157(6): p. 948-955.
82. Caspi, A., et al., Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 2002. 297(5582): p. 851-854.
83. Deckert, J., et al., Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Human molecular genetics*, 1999. 8(4): p. 621-624.
84. Guy, W., Clinical global impression. *Assessment manual for Psychopharmacology*, 1976: p. 217-222.
85. Guy, W., ECDEU assessment manual for psychopharmacology. 1976: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service
86. Van de Velde, S., P. Bracke, and K. Levecque, Gender differences in depression in 23 European countries. *Cross-national variation in the gender gap in depression. Social science & medicine*, 2010. 71(2): p. 305-313.
87. Andreasen NC , Grove WM , and E.J. vd., Depresyon fenomenolojisi Psikiyatrinin Psikobiyolojisi 1988(3): p. 1-10.
88. Solomon DA , Leon AC , and M.J.e. al., Depresyon-kutupluluğunun (SAD-P) tarama değerlendirmesi ile bipolar majör depresyonu tek kutuplu majör depresyondan ayırt etmek *J Clin Psychiatry*, 2006.
89. Akiskal, H.S., et al., Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *Journal of affective disorders*, 1983. 5(2): p. 115-128.
90. Agosti, V. and J.W. Stewart, Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features. *Journal of affective disorders*, 2001. 65(1): p. 75-79.
91. Angst, J., et al., Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of affective disorders*, 2003. 73(1-2): p. 133-146.
92. Mitchell, P.B. and G.S. Malhi, Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders*, 2004. 6(6): p. 530-539.

93. Kupfer, D.J., et al., Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002. 63(2): p. 120-125.
94. Bowden, C.L., A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of affective disorders*, 2005. 84(2-3): p. 117-125.
95. Dell'Osso, L., et al., The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1991. 240(4): p. 234-239.
96. Mitchell, P.B., et al., Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar disorders*, 2008. 10(1p2): p. 144-152.
97. S., V., *Bipolar Depresyonda Antidepresan Kullanımı: İki Ucu Keskin Bıçak mı? Tanıdan Sağaltıma Bipolar Depresyon*, ed. Vahip S. 2012, . İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
98. Dorz S , et al., Yatan hastalarda depresyon: bipolar ve unipolar. *Psychol Rep* 2003.
99. Naoi, M., W. Maruyama, and M. Shamoto-Nagai, Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. *Journal of Neural Transmission*, 2018. 125(1): p. 53-66.
100. Buckholtz, J.W. and A. Meyer-Lindenberg, MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in neurosciences*, 2008. 31(3): p. 120-129.
101. Nicotra, A., et al., Monoamine oxidase expression during development and aging. *Neurotoxicology*, 2004. 25(1-2): p. 155-165.
102. Bortolato, M. and J.C. Shih, Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. *International review of neurobiology*, 2011. 100: p. 13-42.
103. Wu, Y.-H., D.F. Fischer, and D.F. Swaab, A promoter polymorphism in the monoamine oxidase A gene is associated with the pineal MAOA activity in Alzheimer's disease patients. *Brain research*, 2007. 1167: p. 13-19.
104. Youdim, M.B. and Y. Bakhle, Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *British journal of pharmacology*, 2006. 147(S1): p. S287-S296.
105. Hughes, J.W., et al., Depression and anxiety symptoms are related to increased 24-hour urinary norepinephrine excretion among healthy middle-aged women. *Journal of psychosomatic research*, 2004. 57(4): p. 353-358.
106. Mooney, J.J., et al., Enhanced norepinephrine output during long-term desipramine treatment: a possible role for the extraneuronal monoamine transporter (SLC22A3). *Journal of psychiatric research*, 2008. 42(8): p. 605-611.
107. FELDSTEIN, A., et al., MAO activity in relation to depression. *American Journal of Psychiatry*, 1964. 120(12): p. 1192-1194.
108. Alexopoulos, G.S., et al., Platelet MAO activity in geriatric patients with depression and dementia. *The American journal of psychiatry*, 1987.

109. Johnson, S., et al., The reduction of R1, a novel repressor protein for monoamine oxidase A, in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2011. 36(10): p. 2139-2148.
110. Meyer, J.H., et al., Brain monoamine oxidase A binding in major depressive disorder: relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment, recovery, and recurrence. *Archives of general psychiatry*, 2009. 66(12): p. 1304-1312.
111. Reveley, M., et al., Increased platelet monoamine oxidase activity in affective disorders. *Psychopharmacology*, 1981. 73(3): p. 257-260.
112. Fowler, J.S., et al., Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology*, 2003. 24(1): p. 75-82.
113. Simpson, G.M., et al., Schizophrenia, monoamine oxidase activity, and cigarette smoking. *Neuropsychopharmacology*, 1999. 20(4): p. 392-394.



9-EKLER

Ek-1. Klinik Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam Formu

(Hekimin Açıklaması)

Hastalığınız olan unipolar depresyon veya bipolar depresyon arasında monoamin oksidaz a düzey farkının olup olmadığını amaçlamaktayız. Araştırmanın ismi “unipolar depresyon ve bipolar depresyon hastalarında monoamin oksidaz a düzey karşılaştırılması ” dir. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni mevcut psikiyatrik hastalığınızdır. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda takip ve tedavi edilen unipolar depresyon veya bipolar depresyon arasında monoamin oksidaz a düzey farkının hastalık ayrımı ile ilişkili olarak değişimini inceleyen bir araştırma gerçekleştirilecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 (1-2 tüp) ml. kadar kan almamız gerekmektedir. Alacağımız bu kandan, hastalığınızla ilişkili olan bir takım maddelerin düzeyi ölçülecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

Ayrıca hastalığınız ile ilgili bazı testler (sorular sorularak) tarafımızca uygulanacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak testlerin getirebileceği olası riskler: Yapılacak testin getirebileceği herhangi bir risk yoktur.

Yapılacak testlerin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili hastalığınız olan bipolar bozukluğun beyinde meydana getirebileceği birtakım moleküler değişikliklerin hastalıkla ilişkisi araştırılacak olup ileride tedavisi için yeni fikirler vermesi muhtemeldir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

İstediğiniz anda çalışmadan çıkabilirsiniz, istemediğiniz takdirde size ait veriler sizin izniniz olmadan bilimsel amaçlı dahi kullanılmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Ahmet ŞAHİN tarafından Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile

yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Ahmet ŞAHİN 0(553) 44..... no'lu cep veya 0(412) 2488001-4747 no'lu iş telefonlarından ve Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D'daki adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İstediğim anda çalışmadan çıkabilirim, istemediğim takdirde bana ait veriler benim iznim olmadan bilimsel amaçlı dahi kullanılmayacaktır.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı: Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Ek-2. Sosyodemografik Veri Formu

- 1) ADI SOYADI İLK HARFLERİ: çalışma no:
- 2) YAŞ:
- 3) CİNSİYET: 1) Kadın 2) Erkek
- 4) TOPLAM EĞİTİM SÜRESİ: yıl
- 5) MEDENİ DURUM: 1) Bekar 2) Evli 3) Boşanmış/Ayrı/Dul
- 6) HASTANIN SOSYOEKONOMİK DURUMU: 1) Alt 2) Orta 3) Üst
- 7) ÇALIŞMA DURUMU: 1) Çalışıyor 2) İşsiz 3) düzenli çalışmıyor 4) emekli 5) ev kadını
- 8) BP AİLE ÖYKÜSÜ: 1) Var 2) Yok
- 9) İLK DEPRESİF ATAK YAŞI :
İLK MANİK ATAK YAŞI :
- 10) GEÇİRİLEN EPİZOD SAYISI: toplam: depresyon.....Mani.....
- 11) ŞİMDİKİ DUYGUDURUM TİPİ: 1) ötimik 2) manik 3) depresif
- 12) TEDAVİYE BAŞLANAN YAŞ :
- 13) İLK YATARAK TEDAVİ ALDIĞI YAŞ :
- 14) HASTANEYE TOPLAM YATIŞ SAYISI:
- 15) PSİKOTİK ÖZELLİK (geçmiş ataklar esnasında)
Manik atak sırasında : 1) Var 2) Yok
Depresif atak sırasında: 1) Var 2) Yok
- 16) MEVSİMSELLİK: 1) Var 2) Yok
- 17) PERİPARTUM BAŞLANGIÇ: 1) Var 2) Yok
- 18) HASTALIK ARALARINDA TAM DÜZELİYOR MU: 1) Tam Düzeliyor 2) Kısmen düzeliyor
- 19) İNTİHAR GİRİŞİMİ: 1) yok 2) bir kez 3) iki yada üç kez 4) üçten fazla
- 20) KULLANDIĞI SON TEDAVİ:
1) AP 2) DDD (Lİ/diğerleri) 3) AD 4) AP+DDD 5) AD+DDD 6) EKT 7) YOK
- 21) Alkol kullanım öyküsü: 1) geçmişte 2) halen 3) hiç
- 22) Madde kullanım öyküsü: 1) geçmişte 2) halen 3) hiç
- 23) Bipolar dışı psikiyatrik ek tanısı: 1) yok 2) var

Ek-3. Montgomery Ve Åsberg Depresyon Ölçeği (MADDÖ)

I. Görünen Keder

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüzn ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır). Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- ☐ 0 Kederli değil
- ☐ 1
- ☐ 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İfade Edilen Keder

Görünüşe yansın veya yansımasın, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- ☐ 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Yaygın keder ve hüzn. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- ☐ 5
- ☐ 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İçsel Gerginlik

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- ☐ 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
- ☐ 3
- ☐ 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. Uykuda Azalma

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- ☐ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- ☐ 3
- ☐ 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
- ☐ 5
- ☐ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İştah Azalması

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- ☐ 0 Normal ya da artmış iştah.
- ☐ 1
- ☐ 2 İştah biraz azalmıştır.
- ☐ 3
- ☐ 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. Dikkatini Toplamakta Güçlük

Kişinin düşüncelerini toplamadaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- ☐ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- ☐ 3
- ☐ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- ☐ 5
- ☐ 6 Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. Bitkinlik/Yorgunluk

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- ☐ 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- ☐ 3
- ☐ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yarımsız yapamaz.

VIII. Hissedememe

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- ☐ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- ☐ 1
- ☐ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- ☐ 5
- ☐ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. Kötümser Düşünceler

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- ☐ 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- ☐ 3
- ☐ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İntihar Düşünceleri

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

- ☐ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
- ☐ 1
- ☐ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
- ☐ 3
- ☐ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıkıdır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.



Ek-4. Klinik Global İzlenim Ölçeği(KGI)

Tarih:								
Hastanın Adı :	1	2	3	4	5	6	7	8
1.Hastalığın Şiddeti								
Bu popülasyondaki tüm deneyiminizi göz önüne alacak olursanız bu hastaşu anda mental olarak ne derecede rahatsızdır?								
0-Değerlendirilemedi								
1-Normal, rahatsız değil								
2-Sınırdan bir mental rahatsızlık								
3-Hafif derecede rahatsız								
4-Orta derecede rahatsız								
5-Belirgin derecede rahatsız								
6-Ciddi derecede rahatsız								
7-En ekstrem rahatsız hastalar arasında								
2.Genel düzelme								
Sizin kanaatinize göre tamamen ilaç tedavisine bağlı olsun olmasın toplam düzelme değerlendirin. Projeye dahil edildiği ndeki tablosu ile karşılaştırıldığında ne ölçüde değişiklik göstermektedir?								
0-Değerlendirilemedi								
1-Çok çok düzelmiş								
2-Çok düzelmiş								
3-Minimal ölçüde düzelmiş								
4-Değişiklik yok								
5-Minimal ölçüde kötüleşmiş								
6-Çok kötüleşmiş								
7-Çok çok kötüleşmiş								
3.Etkinlik endeksi								
Bu maddeyi yalnız ilaç etkisi temelinde değerlendirin. Terapötik ve yan etki düzeylerinde en iyi şekilde tanımlayan terimler seçin.								
3.1.Terapötik etki								
0-Değerlendirilemedi								
1-Belirgin çok büyük ölçüde düzelme tüm semptomlarda tam veya hemen hemen tam remisyon								
2-İlmlı derecede olumlu düzelme semptomlarda kısmi remisyon								
3-Minimal hafif düzelme hastanın tedavi ve bakımına gereksinimini değiştirmemiş								
4-Değişiklik yok veya kötüleşmiş								
3.2.Yan Etki								
0-Değerlendirilemedi								
1-Yok								
2-Hastanın işlevselliği üzerinde anlamlı olumsuz bir etkide bulunmuyor								
3-Hastanın işlevselliği üzerinde anlamlı derecede olumsuz etkilerde bulunuyor								
4-Terapötik etkilerden daha ağır basıyor								